Das Klimakterium

Pathophysiologie – Klinik – Therapie

Herbert Kuhl · Hans-Dieter Taubert



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Exclusiv für die deutschen Gynäkologen
überreicht mit freundlicher Empfehlung
der Schering Aktiengesellschaft,
Pharma Deutschland.

Das Klimakterium

Pathophysiologie, Klinik, Therapie

Herbert Kuhl, Hans-Dieter Taubert

70 Abbildungen, 21 Tabellen

1987
Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Prof. Dr. phil. nat. H. Kuhl
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. H.-D. Taubert
Leiter der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt am Main

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek
Kuhl, Herbert:
Das Klimakterium : Pathophysiologie, Klinik,
Therapie / Herbert Kuhl ; Hans-Dieter
Taubert. – Stuttgart ; New York : Thieme,
1987.
NE: Taubert, Hans-Dieter:

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden *nicht* besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

Printed in Germany
Satz: Kittelberger GmbH, Reutlingen 24, Digiset 40 T30
Druck: Gutmann & Co., 7100 Heilbronn

ISBN 3-13-700801-8 1 2 3 4 5 6

Vorwort

Mit abnehmender Geburtenzahl und verlängerter Lebenserwartung hat sich der Anteil der Frauen, die sich im Klimakterium befinden oder diesen für viele von ihnen kritischen Lebensabschnitt bereits durchschritten haben, an der Gesamtbevölkerung stetig erhöht. Da das Erlöschen der Ovarialfunktion im Klimakterium in vielen Fällen mit dem Auftreten somatischer und psychischer Beschwerden verbunden ist, sind die Veränderungen in der Prä- und Postmenopause nicht als ein auf das Individuum beschränktes Gesundheitsproblem anzusehen, sondern auch als ein Phänomen, das die Gesellschaft in vielfältiger Weise berührt.
Die meisten der bekannten klimakterischen Beschwerden sind ohne Zweifel die direkte Folge eines Östrogenmangels, auch wenn nicht selten die jeweilige Disposition und das psychosoziale Umfeld eine wichtige Rolle spielen. Die günstigen Auswirkungen einer Östrogenbehandlung, die vielen Frauen Beschwerdefreiheit verschafft und die Lebensqualität entscheidend verbessert, sind heute unbestritten. Trotzdem bestimmen noch heute Vorbehalte und sogar Ablehnung bei weiten Kreisen der betroffenen Frauen und auch bei manchen Ärzten die Einstellung zu einer längerfristigen Hormonsubstitution. Die meist unbegründete Furcht vor den Nebenwirkungen der Östrogentherapie dürfte wohl als Spätfolge der in der Vergangenheit von den Medien verbreiteten und häufig übertriebenen Berichte über die Risiken der Ovulationshemmer zu betrachten sein. Dabei wird gerne übersehen, daß zwischen der zuverlässigen Hemmung der Ovulation, d. h. eines physiologischen Vorgangs, die den Einsatz hochwirksamer synthetischer Östrogene erfordert, und dem Ersatz eines Hormondefizits durch natürliche Östrogene ein fundamentaler Unterschied besteht.

Es ist das Ziel des vorliegenden Buches, der Frage nach dem Sinn, dem Nutzen und der möglichen Risiken einer Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Hormonen nachzugehen und festzustellen, mit welcher Therapieform bei den verschiedenen Indikationen die besten Ergebnisse bei gleichzeitig geringstem Risiko zu erwarten sind. Dabei kristallisierte sich zunehmend der Vorteil einer zusätzlichen Gestagengabe heraus, und es ist abzusehen, daß die Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen, sei es in zyklischer oder in kontinuierlicher Weise, in der Zukunft immer mehr Raum gewinnen wird. Es war nicht beabsichtigt, das gesamte medizinische Wissen aus dem Blickwinkel der Veränderungen, denen der Körper und die Psyche der Frau in den Wechseljahren unterworfen ist, zu behandeln. Da ein solcher Versuch, vor allem im Hinblick auf den breiten Komplex „Psyche“, den Rahmen eines Bandes gesprengt hätte, liegt der Schwerpunkt des Buches auf der Beschreibung des Östrogenmangelsyndroms und der Substitutionstherapie mit Hormonen.

Um die Bibliographie in Grenzen zu halten, war es notwendig, das Zitieren anderer Autoren gewissen Beschränkungen zu unterwerfen, wobei in erster Linie die relevante

internationale Literatur berücksichtigt wurde. Wenn deshalb wichtige Arbeiten zu den einzelnen Themenkreisen nicht berücksichtigt wurden, so ist dies nicht als Hinweis auf eine mindere Einschätzung zu betrachten.

Herrn Dr. BREMKAMP und dem Georg Thieme Verlag danken wir für die erwiesene Geduld bei Terminüberschreitungen, unseren Mitarbeitern und Familien für die Nachsicht, wenn die Arbeit an dem Manuskript zeitweilig andere wichtige Belange in den Hintergrund drängte. Unser besonderer Dank gilt Frau ELKE KUHL für ihre Mühe bei der Durchführung der umfangreichen Schreibarbeiten.

Aschaffenburg und Dreieichenhain,
im Frühjahr 1987

HERBERT KUHL und
HANS-DIETER TAUBERT

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil 1

Einleitung 2

Das Klimakterium als Teil des Alterungsprozesses 6
Ethnologische und anthropologische Gesichtspunkte 8
Menopause im Tierreich 13

Klinisches Bild 14

Vasomotorisch-vegetative Symptome 15
Psychische Symptome 15
Organische Symptome 17
Körpergewicht 20
Psyche 28
Sexualität 32

Behandlung des klimakterischen Syndroms 39

Diagnostik 39
  Anamnese 39
  Untersuchung 40
  Gestagentest 41
  Histologische Abklärung 42
  Hormonelle Abklärung 42
  Vorsorgeuntersuchung 43
Hormontherapie 44
  Substitutionstherapie 45
  Indikationen 49
  Therapiemöglichkeiten 55
  Kontraindikationen 72
  Nebenwirkungen und Komplikationen 75
Physikalische Therapie, Sport und Gymnastik 79
Operative Eingriffe im Klimakterium und der Postmenopause 83

Spezieller Teil 89

Sexualsteroide 90

Östrogene 93
  Bioverfügbarkeit 93
  Metabolismus und Konjugation der Östrogene 97

Wirkungsstärke der Östrogene . . . 102
Östrogenpräparate . . . 104
Wirkungsmechanismus der Östrogene . . . 120
Gestagene . . . 123
Wirkungsmechanismus der Gestagene . . . 125

Endokrine Veränderungen . . . 128

Menstruationszyklus . . . 128
Prämenopause . . . 131
Perimenopause (Klimakterium) . . . 132
Menopause . . . 135
Menopausealter . . . 135
Ursache der Menopause . . . 137
Climacterium praecox . . . 139
Diagnose der Menopause . . . 140
Postmenopause . . . 141
Endogene Östrogene . . . 143
Endogene Androgene . . . 146
Adrenopause . . . 147

Klimakterisches Syndrom . . . 148

Ätiologie des klimakterischen Syndroms . . . 150
Anstieg der Gonadotropine . . . 151
Neurotransmitter und β-Endorphin . . . 151
Östrogene und Neurotransmitter . . . 153
Hitzewallungen und Schweißausbrüche . . . 157
Verlauf der Hitzewallungen . . . 158
Ätiologie der Hitzewallungen . . . 161
Schlafstörungen . . . 160
Ätiologie der Schlafstörungen . . . 165
Therapie des klimakterischen Syndroms . . . 165
Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen . . . 166
Gestagene . . . 170
Androgene . . . 172
Kalbsmilzdialysat . . . 173
Nichthormonale Therapie . . . 173

Genitale . . . 174

Ovar . . . 174
Tuben . . . 175
Zervix . . . 176
Uterus . . . 177
Vagina . . . 177
Vaginalepithel . . . 178
Vaginalabstrich . . . 178
Vaginalflora . . . 182
Beschwerden . . . 182
Therapie . . . 183
Vulva . . . 185

Endometrium . . . 187

Wirkung der Östrogene . . . 187
Ungehinderter Östrogeneinfluß – Hyperplasie . . . 189
Zyklische Östrogentherapie . . . 190
Therapie der Hyperplasien . . . 192
Endometriose . . . 193
Wirkung der Gestagene . . . 193
Zyklische Sequenztherapie mit Östrogenen und Gestagenen . . . 197
Kontinuierliche Kombinationstherapie – iatrogene Amenorrhoe . . . 200
Endometriumkarzinomrisiko . . . 201
Genese des Endometriumkarzinoms . . . 204
Therapie . . . 205
Dysfunktionelle Blutungen . . . 207
Perimenopause . . . 207
Postmenopause . . . 209
Diagnostik bei dysfunktionalen Blutungen . . . 209
Therapie dysfunktioneller Blutungen . . . 211

Brust . . . 213

Benigne Brusterkrankungen . . . 214
Ursachen . . . 216
Risiko der Entartung . . . 217
Klinische Untersuchung . . . 218
Mammograpie . . . 219
Thermographie . . . 221
Sonographie . . . 221
Vorgehen bei Mammazysten . . . 222
Therapie . . . 222
Mammakarzinom . . . 226
Ätiologie des Mammakarzinoms . . . 226
Auswirkungen der Östrogentherapie . . . 232
Wirkung von Ovulationshemmern . . . 234
Bestehendes Mammakarzinom . . . 234

Harntrakt . . . 235

Veränderungen nach der Menopause . . . 235
Klinische Symptome . . . 236
Harninkontinenz . . . 237
Kontinenz und Miktion . . . 237
Inkontinenz . . . 237
Therapie . . . 244

Die Haut und andere Organe . . . 248

Haut . . . 248
Fingernägel . . . 250
Haare . . . 250
Mundschleimhaut . . . 251
Stimme . . . 251
Augen . . . 251

Internistische Faktoren und Erkrankungen 252

Gesundheitszustand 252
Körpergewicht – Adipositas 253
Endokrinologische Veränderungen 253
Internistische Parameter 255
Einfluß der Hormontherapie auf das Körpergewicht 256
Leberstoffwechsel 256
Serumproteine 257
Klinisch-chemische Parameter 259
Hormone 261
Schilddrüse 261
Androgene und adrenale Steroide 262
Luteinisierendes Hormon 262
Follikelstimulierendes Hormon 264
Prolaktin 265
Wachstumshormon 265
Thromboembolische Erkrankungen 265
Östrogentherapie 266
Hochdruck 268
Substitution mit Hormonen 270
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 271
Vasopressin 273
Diabetes mellitus 273
Atherosklerose und Herzerkrankungen 275
Zusammenhang mit dem Plasmaspiegel der Lipoproteine 277
Lipoproteine 280
Bedeutung der Lipoproteine 282
Einfluß der Sexualsteroide auf den Lipoproteinmetabolismus 285
Wirkung einer Hormontherapie 286
Galle 290

Postmenopausale Osteoporose 291

Physiologie des Knochenumbaus 293
Regulation des Knochenumbaus 295
Ätiologie der postmenopausalen Osteoporose 300
Prädisponierende Faktoren 301
Pathophysiologie 303
Weitere nachteilige Faktoren 305
Zusammenfassung 307
Diagnose der postmenopausalen Osteoporose 307
Asymptomatische Osteoporose 307
Symptomatische Osteoporose 308
Therapie und Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose 311
Akute Osteoporose 312
Prophylaxe und Therapie 312
Kohärente intermittierende Therapie 321
Körperliche Aktivität 322

Kontrazeption 323

Die Notwendigkeit der Kontrazeption in der Prämenopause 323
Auswahl der Methode 324
Hormonale Kontrazeption 325

Kontrazeption durch Präparate mit natürlichen Östrogenen 328
Nichthormonale Kontrazeption 329
Intrauterinpessar 329
Sterilisation 332

Literatur 332

Sachverzeichnis 367

Allgemeiner Teil

Einleitung

Tempus fugit

Als der spanische Konquistador JUAN PONCE DE LEÓN am 2. April des Jahres 1513 mit seinen Truppen in der Nähe des heutigen St. Augustins landete und damit die Eroberung Floridas für die spanische Krone einleitete, war er des Glaubens, nach jahrelangem Streben nach neuen Ländereien und deren Schätzen, einem höheren Ziele nahe zu sein. Seine Suche galt einer Quelle der ewigen Jugend, welche sich nach Berichten von Einheimischen auf der Insel Bimini in den Bahamas befinden sollte. PONCE DE LEÓN sollte diesen Jungbrunnen, von dem es hieß, er gäbe allen, die in ihm badeten, in wundersamer Weise die Jugend wieder, ebenso wenig finden, wie ANTONIO DE BERRIO (644) und andere Eroberer die fabelhaften Schätze von El Dorado oder der sieben Städte von Cibola. Vielmehr brachte ihm das neu gewonnene Land nicht neue Kraft und Jugend, sondern letztlich den Tod, denn er starb dort 1521 als königlicher Gouverneur an den Folgen einer Verletzung, die er sich in Kämpfen mit Indianern zugezogen hatte.

Die aus der Sicht des 20. Jahrhunderts naiv anmutende Suche PONCE DE LEÓNS nach einer Quelle der ewigen Jugend ist ein besonders eindringliches Beispiel für eine uralte, die Zeiten überspannende Wunschvorstellung der Menschen, daß die Jugend – die Gesundheit verheißt – Bestand haben und nicht vom Alter abgelöst werden möge. Es ist ein Traum, der fast so alt sein dürfte wie die Erkenntnis des Menschen, daß am Ende des Lebens der Tod steht. Daß PONCE DE LEÓN die Endlichkeit des Menschen in einer ganz besonderen Weise bewußt gewesen sein muß – dafür spricht die hartnäckige und jahrelange Suche nach der Quelle der ewigen Jugend –, gibt seiner Geschichte einen Zug, der auch den heutigen Menschen noch zu berühren vermag.

Mit der Vergänglichkeit von Jugend und Schönheit und ihrer Ablösung durch Alter und Tod hat sich die Vorstellungskraft des Menschen in einem ganz besonderen Maße beschäftigt; die Faszination dieses Themas spiegelt sich in den vielen Variationen wider, die es in der Literatur, der bildenden Kunst und der Musik seit der Antike bis in unsere Zeit hinein erfahren hat. Erinnert sei an die vielen Darstellungen des Chronos, des Memento mori, die mannigfachen Fassungen des Totentanzthemas oder die schonungslose Darstellung der Lebensstufen der Frau durch HANS BALDUNG GRIEN (1544) (Abb. **1**).

Bevor das Zeitalter der Aufklärung anbrach, sahen die Menschen den Sinn des Lebens im wesentlichen unter einem transzendentalen Bezugspunkt; wissenschaftliches Denken war ihnen fremd. Deshalb überrascht es nicht, daß nur wenige Bilder über die damaligen Vorstellungen von der Wiedergewinnung der verlorenen Jugend, Schönheit und Gesundheit Aufschluß geben. Ein Lebensalter nach der ergebnislosen Suche PONCE DE LEÓNS schilderte der Nürnberger Maler HANS SEBALD BEHAM (1500–1550), wie man sich einen solchen Jungbrunnen vorzustellen habe. Auf der linken Seite des Holzschnitts (Abb. **2**) erkennt man die Ankunft alter Frauen und Männer, denen die Last und die Mühsal der Jahre deutlich anzusehen ist. Ihr Ziel ist ein großes Wasserbecken, das aus



Abb. **1** Die 7 Lebensstufen der Frau (nach *Hans Baldung Grien*, 1544; Zeichnung von Horst Sauer).

einem dreischaligen Brunnen gespeist wird und in dem sich schon viele Menschen tummeln, die der wundertätigen Kraft des Wassers vertrauen. Mit Akribie stellt der Künstler dar, wie sich beim Baden aus verhutzelten alten Weiblein blühende junge Mädchen und aus siechen Greisen junge und spannkräftige Männer entwickeln. Nach dem Bade entsteigen die so Verjüngten dem wundertätigen Wasser und gesellen sich denen zu, die ein Fest ohne Ende zu feiern scheinen.

Es ist heute schwer nachzuempfinden, in welchem Maße man selbst in einer wundergläubigen Zeit wie dem 16. Jahrhundert an die Möglichkeit glaubte, derartige Phantasien könnten sich verwirklichen. Bemerkenswert erscheint, daß sich solche Darstellungen vor allem mit der Verjüngung der alternden und alten, also postmenopausalen Frau befaßten, seltener mit der Beseitigung der Gebrechen des alternden Mannes. Man muß also annehmen, daß die Notwendigkeit rejuvenierender Maßnahmen beim Manne nicht als ebenso dringend angesehen wurde wie bei der Frau. Derbe Darstellungen der „Altweibermühle" oder „Altweiberschmiede" aus dem 17. und 18. Jahrhundert, in denen gezeigt wird, wie alte Frauen sozusagen einer Art Wiederaufbereitung unterzogen werden, beweisen, daß man der postmenopausalen Involution der Frau auch noch spaßhafte Züge abgewinnen konnte. Es dürfte kein Zufall sein, daß keine auf den alternden Mann bezogene Darstellungen existieren, die einer „Altweibermühle" entsprächen. Die dieser Einstellung zugrundeliegende Geisteshaltung verdeutlicht ein Zitat aus einem für den Gebrauch durch die Frau gedachten Buch (197), das allerdings aus einer wesentlich späteren Zeit stammt (1830): „Im Alter, wo die Körperbedingungen der Jugend aufhören, bleibt die Liebe zum Manne eine freundschaftliche Neigung, ein geselliges Bedürfniß,

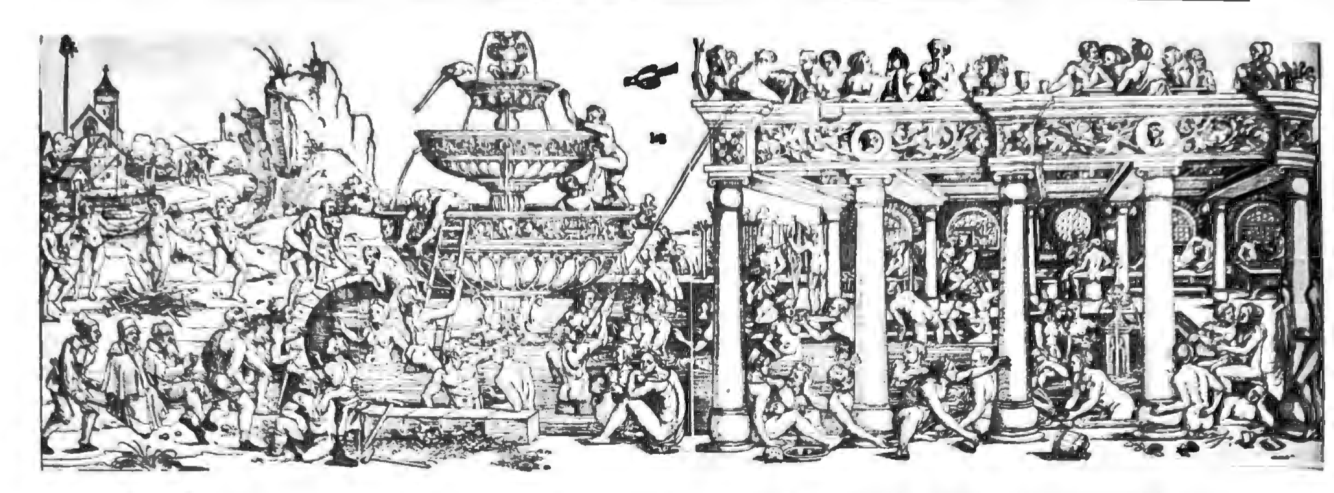


Abb. **2** Der Jungbrunnen. Holzschnitt von *Hans Sebald Beham* (1500–1550). Kupferstichkabinett SMPK, Berlin.

ein Band der Gewohnheit und Nothwendigkeit; er ist Ernährer, Beschützer und giebt der Frau bürgerlichen Werth".

Auch im 19. und 20. Jahrhundert, einer Zeit, die sich viel darauf zugute hielt und noch hält, von wissenschaftlicher Vernunft und Nüchternheit geprägt zu sein, manifestiert sich der Wunsch nach Verlängerung und Erhaltung der Jugend in vielerlei Gestalt und – getragen von neuen Erkenntnissen über die Physiologie des Alterns und der Endokrinologie – in immer neuen Variationen. So berichtete der französische Arzt BROWN-SÉQUARD im Jahre 1889, daß er bei einem Selbstversuch mit Extrakten aus Tiertestikeln bei sich selbst einen Verjüngungseffekt festgestellt hatte (113). Wir haben heute wenig Anlaß, die Illusion, der BROWN-SÉQUARD erlag, als belustigend zu empfinden, denn gerade in den letzten Jahrzehnten hat man in den industrialisierten Ländern den Begriff Jugend oder Jugendlichkeit in einem Maße zum Fetisch gemacht, das alles bisher Dagewesene übertrifft. Die reißerische Verheißung „Forever young", wie der Titel eines populären Buches über die Vorteile der Östrogentherapie bei der alternden Frau lautete, schlägt eine Brücke zu dem Selbstversuch BROWN-SÉQUARDS vor nahezu 100 Jahren, und zurück in eine noch fernere Zeit, in der die Sehnsucht nach dem unauffindbaren Jungbrunnen noch Wirklichkeit zu werden versprach.

Nur 7 Jahre nach der Veröffentlichung BROWN-SÉQUARDS (113) wurden in der Landau-Klinik in Berlin rohe Ovarialextrakte zur Behandlung verschiedener gynäkologischer Störungen, u. a. auch klimakterischer Beschwerden, verwendet (362). Obwohl anzunehmen ist, daß der Östrogengehalt dieser Extrakte nur gering und dazu noch ungleichmäßig war, muß man diese Organotherapie als ersten, tastenden Versuch *einer Hormonbehandlung in der Postmenopause ansehen*. Dabei ist zu beachten, daß die endokrine Funktion des Ovars erst 4 Jahre später durch KNAUER (481) erkannt wurde. Er zeigte erstmals, daß der Effekt einer Kastration durch eine Transplantation der Ovarien aufgehoben werden konnte. Wenige Jahre später gelang MARSHALL u. JOLLY (580) der Nachweis, daß die Substanz, mit der man beim ovariektomierten Nager den Östrus herbeiführen konnte, in den Follikel- und Interstitialzellen des Ovars gebildet wird. ALLEN u. DOISY wiesen im Jahre 1923 (18) nach, daß es sich hierbei im wesentlichen um eine Funktion des

Graafschen Follikels handelt und daß die von ihnen produzierte Substanz imstande war, das atrophische Vaginalepithel kastrierter Ratten zur Proliferation zu bringen. In den folgenden Jahren standen der Forschung erstmals standardisierte Extrakte mit östrogener Wirkung aus dem Harn schwangerer Frauen zur Verfügung. Im Jahre 1929 erschien der wohl erste Bericht über den therapeutischen Einsatz einer dieser Zubereitungen, Amniotin, bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden (827). Einige Jahre vorher war es den Arbeitsgruppen von BUTENANDT u. DOISY unabhängig voneinander gelungen, das erste Ovarialhormon, Östron, zu isolieren. Im Jahre 1930 klärte BUTENANDT (124) die Struktur des Östrons auf und eröffnete damit den Weg zur Synthese. Fünf Jahre später gelang MACCORQUODALE u. Mitarb. (559) die Reindarstellung des Östradiols, des wirksamsten natürlichen Östrogens. Da sich Östradiol bei oraler Applikation als wenig wirksam erwies – die Mikronisierung wurde erst später entwickelt –, suchte man in den folgenden Jahren nach Wegen, oral anwendbare und wirksame Östrogene zu entwickeln. Dies gelang bereits im Jahre 1938, als DODDS u. Mitarb. (228) erkannten, daß das inzwischen völlig aus dem Gebrauch gekommene Diäthylstilböstrol ein hochwirksames Östrogen ist. Im gleichen Jahr stellten INHOFFEN u. HOHLWEG (417) durch Einführung einer Äthinylgruppe in die Position 17 des Steranskeletts das heute noch unentbehrliche Äthinylöstradiol her.

Durch den Nachweis der endokrinen Funktion des Ovars war es möglich geworden, das klimakterische Syndrom *als eine Folge des Östrogenmangels* zu begreifen; und die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese erbrachte die Voraussetzung für eine kausale und erfolgversprechende Therapie. In den letzten Jahrzehnten setzte sich dann aber die Erkenntnis durch, daß klimakterische Beschwerden nicht einfach als Folgen einer Endokrinopathie zu verstehen sind, sondern ein komplexes Beschwerdebild darstellen, an dessen Genese psychische, soziale und kulturelle Faktoren beteiligt sind. Erst in den letzten Jahren sind ausreichend pathophysiologische Grundlagen dieses komplexen Beschwerdebildes erarbeitet worden, die zu einem gewissen Verständnis der Ursachen führten. So bestehen z. B. interessante Querverbindungen zum prämenstruellen Syndrom (s. S. 152).

Obwohl die Bilanz der Östrogentherapie im Klimakterium, die heute nicht mehr von der Gestagentherapie zu trennen ist, eindrucksvoll aussieht, wäre es völlig verfehlt, in diesen Präparaten wohlfeile Allheilmittel für alle oder wenigstens eine große Zahl von Beschwerden zu sehen, denen die alternde Frau ausgesetzt ist.

Östrogene sind kein Ersatz für den Jungbrunnen, den HANS SEBALD BEHAM so liebe- und phantasievoll schilderte, und damit sicher viele der geheimen Wünsche und Träume seiner Zeitgenossen wiedergab. Östrogene vermögen viele Beschwerden des Klimakteriums zu mildern und zu beseitigen, und können auf diese Weise nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Lebenserwartung steigern. Ihre Wirksamkeit findet aber eine Grenze, wenn das Beschwerdebild eine vorwiegend psychosoziale und psychosomatische Dimension annimmt, und endlich dem Alter Tribut gezollt werden muß. Die Östrogentherapie vermag jedoch den schwierigen Übergang aus der reproduktiven Lebensphase in das Alter zu erleichtern, und sollte es jeder Frau ermöglichen, „aufrecht bis ins hohe Alter“ zu gehen (666).

Das Klimakterium als Teil des Alterungsprozesses

Man hatte schon recht frühzeitig erkannt, daß die reproduktive Funktion bei beiden Geschlechtern im Verlaufe des Alterns Änderungen unterworfen ist, die allerdings bei der Frau viel einschneidender sind als beim Mann. Auch wenn beim Mann der Testosteronspiegel mit den Jahren absinkt und sich die Potenz vermindert, so bleibt die Spermatogenese meist bis ins hohe Alter erhalten und damit, wenn auch in reduzierter Form, die Fertilität. Im Gegensatz zum Testis verliert das Ovar nach einer Übergangsphase sowohl seine generative als auch endokrine Funktion völlig, wenn man von einer Restaktivität des Stromas und der Hiluszellen, die sich auf die Bildung von Androgenen beschränkt, absieht (425).

Wenn die Östrogenproduktion auf einen Wert von weniger als 10 μg/24 Std. abgesunken ist, bleibt die Menstruation endgültig aus.

Die letzte spontane Menstruation bezeichnet man traditionsgemäß als *Menopause*, obwohl sich dieser Begriff eigentlich auf den Zeitraum bezieht, der auf die letzte Menstruation folgt (s. S. 135; s. Tab. 1). Der Zeitpunkt der Menopause läßt sich gemäß dieser Definition nur retrospektiv ermitteln. Eine Frau ist sicher postmenopausal, wenn seit ihrer letzten spontanen Menstruation 12 Monate verstrichen sind.

In den europäischen Ländern und Nordamerika erreicht die Frau die Menopause im Mittel im 51. Lebensjahr (960). Dies bedeutet, daß immerhin noch 20 bis 25 Lebensjahre vor ihr liegen, wenn man von einer Lebenserwartung von 72 bis 76 Jahren ausgeht.

Das Erlöschen der Ovarialfunktion hat zum einen zur Folge, daß die betroffene Frau nicht mehr schwanger werden kann. Dies ist ein Umstand, der von den meisten Frauen des entsprechenden Alters begrüßt wird. Die andere Folge ist, daß der Organismus einem relativ plötzlich auftretenden Östrogenmangel ausgesetzt ist. Dadurch wird bei der Frau der allgemeine Alterungsprozeß offensichtlicher, spürbarer und folgenreicher und bedingt jenen ominösen Unterschied zur Situation des Mannes zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr.

Wie auf S. 137 ausführlicher dargestellt ist, stellt die Menopause nicht die Folge einer Alterung des Organismus schlechthin, sondern die einer selektiven Alterung des Ovars dar, die in gewisser Weise mit dem Altern des Thymus und der Plazenta verglichen werden kann. Die eigentlichen Ursachen dieser vorgezogenen Alterung des Ovars, die durch die Atresie und das Verschwinden der Primordialfollikel, durch Gefäßsklerosierungen, eine generelle Fibrosierung des Gewebes und eine zunehmende Insuffizienz der Enzymsysteme, auf gonadotrope Stimuli anzusprechen, gekennzeichnet ist (s. S. 174), sind im einzelnen noch nicht bekannt. Dabei gehen die Veränderungen am Gefäßsystem denen anderer Organe des Körpers um viele Jahre voraus. Eine scharfe Grenze läßt sich zwischen der Zeit normaler und erlöschender Ovarialfunktion nicht ziehen, denn die generative Insuffizienz beginnt schon in der Mitte des 4. Lebensjahrzehnts. Bereits in diesem Alter nimmt die Konzeptionsbereitschaft ab, während sich die Zahl von Aborten und kindlichen Mißbildungen häuft.

Da die zum Erlöschen der Ovarialfunktion führenden Vorgänge und ihre Begleiterscheinungen äußerst vielschichtiger Natur sind und über den Zeitraum von etwa einem Jahrzehnt ablaufen, ist es nützlich, für die verschiedenen Phasen dieses Geschehens eine einheitliche und verständliche Nomenklatur zu verwenden.

Tabelle 1 Definitionen (1000)

Menstruationszyklus Intervall zwischen zwei aufeinander folgenden vaginalen Blutungen, die nach Meinung der betroffenen Frau normalen Menstruationen entsprechen

Prämenopause Im engeren Sinne der Zeitraum zwischen dem 40. Lebensjahr und dem Beginn unregelmäßiger Zyklen, im weiteren Sinn die gesamte reproduktive Phase

Perimenopause (Klimakterium) Übergangsphase zwischen Prämenopause und Menopause, die gekennzeichnet ist durch unregelmäßige Zyklen bzw. andere physiologische Veränderungen, einschließlich eines Zeitraums von 12 Monaten nach der Menopause

Menopause. Die letzte spontane Menstruation.

Postmenopause. Der nach 12monatiger Amenorrhoe (12 Monate nach der Menopause) folgende Zeitraum mit hohen LH- und FSH-Spiegeln sowie niedrigen Östrogenwerten.

Iatrogene Menopause: Chirurgische Entfernung der Ovarien oder dauernde Störung ihrer Funktion durch radiologische oder zytostatische Behandlung.

Climacterium praecox: Menopause vor dem 40. Lebensjahr.

Klimakterisches Syndrom: Typisches Beschwerdebild als Folge eines relativen Östrogenmangels, das in der Perimenopause beginnt und sich über einen variablen Zeitraum, d. h. auch über mehrere Jahre in der Postmenopause, erstrecken kann.

In Anlehnung an eine Empfehlung einer World Health Organisation Study Group (1000) werden die in der Tab. 1 aufgeführten Begriffe verwendet.

Die letzte spontane Menstruation wird als *Menopause* bezeichnet, der Zeitraum zwischen dem 40. Lebensjahr und dem Beginn eines unregelmäßigen Zyklusverhaltens als *Prämenopause.* Nach einer anderen, etwas überspitzten Definition wird damit die gesamte reproduktive Lebensphase erfaßt, da es kein Merkmal gibt, das zur Festlegung einer Grenze zwischen der Zeit der Fertilität und der Prämenopause benutzt werden könnte. Da diese Definition keine praktikable Lösung darstellt, wird im folgenden arbiträr davon ausgegangen, daß die Prämenopause nach dem 40. Lebensjahr beginnt.

Die *Perimenopause* umfaßt den Zeitraum vom Beginn unregelmäßiger Zyklen bis zum Eintritt der Menopause, d. h. der letzten spontanen Menstruation. Da der Zeitpunkt der Menopause erst nach einer 12monatigen Amenorrhoe festgelegt werden kann, umfaßt die Perimenopause auch die 12 Monate nach der Menopause. Obwohl der Begriff „Klimakterium" strenggenommen dem Zeitraum der Perimenopause entspricht, soll er im Rahmen dieser Darstellung als Überbegriff für den gesamten Zeitraum verwendet werden, in dem die generative und endokrine Funktion des Ovars allmählich erlöscht, und der mit der Anpassung des Organismus an die durch den weitgehenden Funktionsverlust des Ovars geschaffene, neue Situation endet.

Man spricht vom *Climacterium praecox,* wenn die Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr sistiert. Die Folgen sind in einem solchen Fall für die betroffene Frau die gleichen, wie wenn die Ovarien im Zusammenhang mit der chirurgischen Behandlung eines Genitaltumors (Korpuskarzinom, Ovarialkarzinom) oder eines Tuboovarialabszesses hätten entfernt oder durch eine strahlentherapeutische oder zytostatische Therapie funktionslos gemacht werden müssen.

Die *Postmenopause* beginnt nach 12monatiger Amenorrhoe und geht nach etwa 15 Jahren in das Senium über. Die Postmenopause ist durch die Involution und die daraus resultierende Atrophie der Genitalorgane charakterisiert.

Ethnologische und anthropologische Gesichtspunkte

Es ist vor allem von Ethnologen und Anthropologen hervorgehoben worden, daß man die typischen Beschwerden und das Erscheinungsbild des klimakterischen Syndroms fast nur in den industriell entwickelten Ländern des Westens, also Europa und Nordamerika kennt. Darüber hinaus scheinen bezüglich der Schwere und Häufigkeit des Krankheitsbildes erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Gesellschaftsschichten zu bestehen (986). Wenn man diese Aussage auf eine vereinfachte Formel bringt, würde sie lauten: 1) Das klimakterische Syndrom ist ein Krankheitsbild, das nur im Kulturkreis der westlichen Welt eine Rolle spielt. 2) Frauen aus den unteren sozioökonomischen Schichten leiden unter den Auswirkungen dieses Syndroms häufiger als bessersituierte. Es sei bereits jetzt darauf hingewiesen, daß dieses faszinierende Konzept nicht unwidersprochen geblieben ist (277, 633).

Es ist bemerkenswert, daß das klimakterische Syndrom als ein eigenes Krankheitsbild erst relativ spät erkannt und definiert worden ist. Über seine Beschreibung, die Umstände, die zu seiner Erkennung und Definition führten, und die daran beteiligten Personen ist relativ wenig bekannt.

Nach WILBUSH (986) kann man von der Voraussetzung ausgehen, daß sich die verschiedenen mit dem Klimakterium verbundenen Beschwerden erst dann in einen Symptomenkomplex kristallisierten oder einen gemeinsamen Nenner bekamen, *als dies durch Veränderungen im sozialen und kulturellen Milieu zwingend wurde.*

In vielen Schriften wurde bisher die Meinung vertreten, das klimakterische Syndrom habe in früheren Zeiten keine klinische Rolle spielen können, da viel zu viele Frauen nicht lange genug lebten, um menopausal zu werden. Es scheint sich hierbei um einen weitverbreiteten Fehlschluß zu handeln, der mit der Definition des Begriffs der Lebenserwartung zusammenhängt (986). Üblicherweise gehen bei der Berechnung der durchschnittlichen Lebenserwartung einer bestimmten Bevölkerung u. a. Todesfälle im Kindesalter und solche, die im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt stehen, mit ein. Daraus folgt, daß die allgemeine Lebenserwartung, die im Verlauf der letzten Jahrhunderte deutlich angestiegen ist, nur eine bedingte Aussage zu der Frage erlaubt, welche Chance eine Frau in einem bestimmten Zeitalter hatte, die Menopause zu erleben. Man kann davon ausgehen, daß schon vor 200 bis 300 Jahren eine in Westeuropa lebende Frau, die mit 22 oder 23 Jahren heiratete, erwarten konnte, das 50. Lebensjahr zu erreichen, vor allem, wenn sie den oberen und wohlhabenden Schichten entstammte. Dies spiegelt sich in einem Anstieg der Lebenserwartung für eine 25jährige Frau wider. Sie stieg von 58 Jahren im 17. Jahrhundert auf 65,8 Jahre im 19. Jahrhundert an, und im Jahre 1973 wurde die Zahl von 76,4 Jahren erreicht (960). Dazu kommt, daß z. B. in Deutschland das mittlere Alter bei der Menopause vor 300 Jahren mit 45 Jahren niedriger lag als heute (960). Es ist also festzustellen, daß gerade in einem geographischen Bereich, in dem das klimakterische Syndrom heute eine erhebliche klinische Bedeutung hat, auch in vergangenen Jahrhunderten eine so große Zahl von Frauen die Menopause erlebt haben müssen, daß man das Fehlen entsprechender Beschreibungen im medizinischen und auch sonstigen Schrifttum nicht durch die seinerzeit geringere Lebenserwartung erklären kann. Erstaunlich ist es auch, daß die Menopause, also das Ausbleiben der Menstruation, im älteren Schrifttum und der Literatur der Antike wohl erwähnt wird, aber praktisch jeder Hinweis dafür fehlt, daß man das Sistieren der Menstruation mit

anderen Beschwerden in Verbindung brachte oder gar als *ein Krankheitsbild eigener Prägung* ansah. Diese Schriften enthalten jedoch vielerlei Hinweise auf Behandlungsmöglichkeiten bei „Menochesis“, dem Verhalten oder Ausbleiben der Menstruation, die man seit den Tagen des klassischen Roms oder einer viel früheren Zeit für ein Mittel des Körpers hielt, sich von allerlei schädlichen Stoffen und Giften zu reinigen. Die Menochesis wurde, da die Reinigung des Organismus nicht mehr stattfand, für die atrophischen Erscheinungen, die wir heute als Folgen des Östrogenentzugs an der Haut, dem Brustdrüsengewebe, der Vaginalschleimhaut und der Wirbelsäule kennen, verantwortlich gemacht. Die Beseitigung dieser schädlichen Säfte erhielt also vor allem dann eine große Bedeutung (986), wenn die soziale Stellung der Frau weitgehend auf ihrem Erscheinungsbild und ihrer Attraktivität beruhte. Eine derartige Situation war in Europa in den oberen Gesellschaftsschichten gegeben. Diese Interpretation der menopausalen Amenorrhoe führte in logischer Weise zur Anwendung verschiedenartigster Praktiken und Methoden, um die menstruelle Blutung wieder herbeizuführen oder, sollte dies nicht gelingen, den Körper auf andere Art zu reinigen. Für Jahrhunderte, wenn nicht Jahrtausende, lagen diese Praktiken in den Händen von „weisen Frauen“, Kräuterfrauen, Hebammen und anderen Heilerinnen. Später versuchten auch Bader, Chirurgen und Ärzte, das Ziel der Behandlung durch die Verordnung von Emmenagoga und die Anwendung von Zugpflastern, Klistieren, Schröpfköpfen, Blutegeln oder eines Aderlasses zu erreichen. Es dürfte erst gegen das Ende des 18. Jahrhunderts üblich geworden sein, daß Ärzte, über den Beistand der Geburt hinaus, bei typischen Frauenleiden herangezogen wurden. Diese Entwicklung brachte es jedoch mit sich, daß auch die Ärzte allmählich mit den Begleiterscheinungen der Wechseljahre vertraut wurden.

Die erste Schrift, die sich ausdrücklich mit den klimakterischen Beschwerden der Frau befaßte, stammte aus der Feder FOTHERGILLS (283) und wurde im Jahre 1776 veröffentlicht. Der Verfasser vertrat darin den vernünftigen Standpunkt, daß der Frau in den Wechseljahren durch Polypragmasie und Übereifer in der Behandlung nicht gedient sei, und er empfahl mildere Maßnahmen zur Verringerung der „Plethora“.

JOEL WILBUSH (986) vertrat in einer erschöpfenden Analyse die Meinung, daß alle diese Umstände letztlich nicht erklären können, warum sich die medizinische Wissenschaft *gerade um das Jahr 1800* in einer bisher nicht dagewesenen Weise für das Klimakterium der Frau und die damit verbundenen Beschwerden zu interessieren begann. Zu einem gewissen Grad scheint dieses neue Interesse dadurch geweckt worden zu sein, daß eine zunehmende Zahl von Frauen über Beschwerden zu klagen begann, wie wir sie heute unter dem Sammelbegriff des klimakterischen Syndroms zusammenfassen. Vor allem in Frankreich erschienen in dieser Zeit einige medizinische Lehrbücher, in denen dem Problem des weiblichen Klimakteriums viel Raum gewidmet wurde. Wenn auch „Blutungsübel“ (im Sinne von Menstruationssprüngen) noch im Vordergrund des Interesses standen, so wurden auch in einem zunehmenden Maße die emotionellen und psychologischen Seiten des Klimakteriums beleuchtet. Warum diese Entwicklung gerade im postrevolutionären Frankreich stattfand, ist nicht eindeutig zu beantworten. WILBUSH (986) vertritt zu diesem Punkt die Meinung, daß die soziale Unruhe und Unsicherheit in Frankreich nach dem Jahre 1789 die obere Mittelschicht einem solchen Druck ausgesetzt hätte, daß sich das Krankheitsbild des klimakterischen Syndroms als eine Art Notventil herauskristallisiert hätte. Wie dem auch sei, es verdient festgehalten zu werden, daß sich der mit dem Begriff des klimakterischen Syndroms versehene Beschwerdekomplex zuerst

im Bewußtsein der Ärzte Frankreichs und ihrer Patientinnen um die Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert herausbildete.

Bereits im Jahre 1816 erschien das erste Buch, welches sich mit Ratschlägen an die Patientin selbst wandte, wie sie den Unbilden des Klimakteriums am besten begegnen könne (210). Der Autor C. P. L. GARDANNE verdient noch aus einem anderen Grund unser Interesse, da er es war, der den Begriff „Ménopause" prägte, nachdem er offenbar mit der ersten Version, die „Ménespausie" lautete, nicht recht zufrieden gewesen war.

In einem anderen historischen Überblick führte WILBUSH (987) aus, daß der Begriff des Klimakteriums in der medizinischen Literatur des 18. und 19. Jahrhunderts wohl oft erwähnt wird, *sich aber häufig auf das Climacterium masculinum, nicht das Climacterium feminale* beziehe. Als Bezeichnung für die Wechseljahre der Frau scheint der Begriff Klimakterium erstmals im Jahre 1826 durch MARSHAL HALL (359) verwendet worden zu sein, wenigstens im englischen Sprachraum. Er unterschied beim Klimakterium der Frau 2 Phasen, eine erste um die Zeit der Menopause und eine spätere zwischen dem 63. und 65. Lebensjahr, die auch der Mann durchmache.

In den letzten Jahrzehnten wurde immer wieder die These vertreten, daß auch heute die Beschwerden des klimakterischen Syndroms außerhalb der „westlichen Welt", die eigentlich Europa, Nordamerika und Australien umfaßt, praktisch unbekannt seien. Wenn z. B. Frauen in einem Land des Mittleren Ostens wie Israel an klimakterischen Beschwerden litten, so sei dies als ein Erbe Europas und die Folge einer Verpflanzung westlicher Gesellschaftsformen zu verstehen. Als Ursache für diesen eklatanten Unterschied wird in der Regel angegeben, daß das Klimakterium, und hier besonders das damit verbundene Ende der Fortpflanzungsfähigkeit, für die Frau im westlichen Kulturkreis keine Vorteile mit sich bringe wie für viele Frauen im Mittleren Osten, in Südostasien oder Afrika (988). Dabei erstaunt, daß auch Frauen, denen das Leben hart mitgespielt hat – Verlust der Kinder, Verwitwung, Probleme, die sich ergeben können, wenn der Mann eine zweite oder dritte Frau ins Haus bringt – offenbar oder angeblich auch kein klimakterisches Syndrom entwickeln. So faszinierend das Konzept einer kulturell verankerten Genese des klimakterischen Syndroms auch sein mag, so kann nicht verschwiegen werden, daß die Epidemiologie klimakterischer Beschwerden in den Entwicklungsländern noch nicht gründlich untersucht werden konnte, auch wenn einige repräsentative Studien vorliegen (275, 9, 287). Es gibt sogar Hinweise, die gegen die Annahme sprechen, daß das Klimakterium außerhalb Europas und Nordamerikas nicht als Last empfunden würde. Im Rahmen einer in Afrika durchgeführten Untersuchung (633) ergab sich, daß 43 % der befragten Frauen über Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Herzklopfen und Dyspepsie klagten, 58 % über psychogene Symptome und 52 % über organische Beschwerden, z. B. eine atrophische Vaginitis und Dyspareunie. Wie es auch für europäische Frauen beschrieben wurde, traten die letztgenannten Beschwerden nach der Menopause auf und nahmen mit der Dauer der Postmenopause bzw. dem Alter zu (429, 119). Wenn man diese Zahlen mit Angaben über die Häufigkeit klimakterischer Beschwerden aus europäischen Ländern vergleicht, ergibt sich kein merklicher Unterschied (Tab. **2**).

Trotz dieser Einschränkung kann man sich den Argumenten nicht verschließen, daß die Frau in der außereuropäischen Welt das Ende der reproduktiven Lebensphase anders erlebt als die Frau im westlichen Kulturkreis, der das Klimakterium und damit das Alter nicht in gleicher Weise Anerkennung und Sicherheit bringt.

Tabelle **2** Häufigkeit klimakterischer Beschwerden in westlichen Ländern (57, 378, 621, 900)

Land	Häufigkeit
England	65 % (Hitzewallungen)
USA	75 % (Klimakterisches Syndrom)
Schottland	74 % (Klimakterisches Syndrom)
Deutschland	50 % (Klimakterisches Syndrom)

Aus der Sicht eines Europäers mag es nicht so leicht einsehbar sein, doch kann der mittlere Lebensabschnitt für die Frau eine Anhebung in ihrer sozialen Stellung mit sich bringen, zumindest in Regionen, in denen die traditionellen Gesellschaftsstrukturen noch Bestand haben, z. B. im Mittleren Osten, in Schwarzafrika und in Südostasien (988). Als Mutter heranwachsender Söhne wird die Frau praktisch zum Vorstand der Familie, und dies bedeutet, daß sie über eine gewisse Macht verfügt und anerkannt und geachtet wird. Es verwundert deshalb nicht, daß z. B. die Zulufrau im Klimakterium wenig Anlaß zu Klagen und Unzufriedenheit hat, obwohl mit großer Sicherheit anzunehmen ist, daß der Östrogenmangel auch bei ihr Hitzewallungen hervorruft und diese wahrscheinlich auch empfunden werden, möglicherweise nur unterschwellig. Es wird nun argumentiert, daß sie es sich leisten könne, diese wie auch etwaige andere Symptome des Klimakteriums zu ignorieren, da sie – anders als bei der Frau in der westlichen Welt – im zeitlichen Zusammenhang mit einer erfreulichen Umstellung der Lebensumstände auftreten.

Diese Schlußfolgerung wird nun allerdings durch die Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung an zwei ethnischen Gruppen in den USA unterstrichen (468). Es wurde eine Gruppe von Frauen anglo-amerikanischer Abstammung und eine Gruppe von Mexikanerinnen, die im Südwesten der Vereinigten Staaten leben, daraufhin befragt, wie sie die Hitzewallungen erfahren hätten. Das physiologische Ereignis wurde von allen befragten Frauen in ähnlicher Weise beschrieben. Die Reaktion auf das Symptom unterschied sich dagegen sehr. Die weißen Amerikanerinnen beschrieben ihre Empfindungen als durchweg negativ: Sie sprachen vom Herannahen des Alters und des körperlichen Verfalls, und, daß man nun den Preis bezahlen müsse, noch am Leben zu sein. Die Mexikanerinnen vermitteln dagegen eine weitaus positivere Einstellung. Die Hitzewallungen wurden als ein natürliches Ereignis angesehen, das anzeigte, nun sei keine Schwangerschaft mehr zu befürchten. Allerdings gab auch eine Anzahl dieser Frauen an, im Klimakterium nervöser, reizbarer und unbeherrschter geworden zu sein.

In den islamischen Ländern, in denen noch die Polygamie praktiziert wird, ist die Furcht der älter werdenden Frau, der Ehemann könne eine jüngere und fertile Frau in das Haus bringen, weit verbreitet und nimmt nach einer Darstellung von Wilbush (988) oft die Züge einer Obsession oder Neurose an. Es könne sich hierbei um ein Äquivalent des klimakterischen Syndroms handeln, das in einer anderen Weise bewältigt wird: Das klimakterische Syndrom ist durch Resignation gekennzeichnet, dagegen führt die Bedrohung der Stellung einer Frau im Familienverband zur aktiven Reaktion (988). Obwohl mit Sicherheit anzunehmen ist, daß sich die Folgen des postmenopausalen Östrogenmangels bei allen Frauen bemerkbar machen, scheinen auch die vertrauten Klagen im außereuropäischen Kulturkreis nicht in ein vom Arzt und der Patientin gleichermaßen akzeptiertes Krankheitsbild integriert zu sein.

Auch die Feststellung, daß ein Wechsel der Frau vom höheren zum niedrigeren sozialen Status sich in einer Zunahme der Beschwerden widerspiegele (275, 58), muß in Frage gestellt werden. So ergab eine Untersuchung über die Einstellung der Frauen in einem kleinen Fischerdorf in Neufundland (277), wo sich der Status der Frau im mittleren Alter wenig ändert und die Veränderungen in den Wechseljahren noch durch volkstümliche Vorstellungen erklärt werden, daß ein hoher sozialer Status nicht zu einer positiveren Einstellung und weniger Beschwerden führte. Die Autorin kommt zu dem Schluß, daß die biologischen Veränderungen im Klimakterium über kulturelle Grenzen hinweg und in Unabhängigkeit vom sozialen Status der Frau zu ähnlichen, negativen Reaktionen führen.

Die Bedeutung und der Stellenwert der Menopause unterscheidet sich in verschiedenen soziokulturellen Situationen (58). Sie hängt davon ab, ob das stereotype Bild der Menopause in einer Gesellschaft positive oder negative Züge aufweist. Dementsprechend wird das Selbstbild und die Selbsteinschätzung der Frau gehoben oder gesenkt. Selbstsichere Frauen lassen sich auch von einer negativen Vorstellung über das Klimakterium und die Menopause weniger beeinflussen als unsichere. Das weitere Abgleiten in der Selbsteinschätzung der letzteren ist der Schlüssel für das Ausmaß an psychischem Streß.

Das Verständnis des klimakterischen Syndroms als eines Beschwerdekomplexes, der Züge einer Verhaltensstörung zeigt, wird durch die Einstellung der Frau in den verschiedenen Kulturkreisen zur Menstruation erhellt (988). Der Rückgang der Geburtenzahl in den westlichen Ländern hat unter anderem zur Folge, daß die Frau zwischen der Geburt des letzten Kindes und der Perimenopause regelmäßig und über viele Jahre hin menstruiert. Im Gegensatz hierzu gebären in den Entwicklungsländern, die eine hohe Geburtenzahl aufweisen, viele Frauen Kinder bis zum Ende der fertilen Lebensphase. Anders als bei der Frau im westlichen Kulturkreis, für die die Sexualität nach Abschluß der Familienplanung zum Selbstzweck geworden ist, und nur noch der Lebensfreude dient, bleibt bei der letztgenannten viel länger eine Verbindung zwischen Fertilität und Sexualität erhalten. Da es vorstellbar ist, daß sich bei der Frau im Westen eine Assoziation zwischen Menstruation und Jugendlichkeit und erotischer Anziehungskraft herausgebildet hat, kann die Menopause ihr Selbstgefühl wohl mehr bedrohen als das einer Frau aus dem außereuropäischen Raum, für die die Menstruation in erster Linie anzeigt, daß sie nicht wieder schwanger ist. Zur Bedrohung des Selbstgefühls kommt noch hinzu, daß das Ausbleiben der Menstruation nicht nur Anlaß gibt, über den Verlust von Jugend und Attraktivität zu trauern, sondern daß man nun auch noch einer Anzahl unangenehmer Beschwerden ausgesetzt ist. Dies ist eine Situation, die vor der Einführung der Substitutionstherapie mit Östrogenen noch viel schlimmer gewesen sein muß, denn es scheint, daß auch die Volksmedizin nie über ein effektives Mittel gegen Hitzewallungen verfügt hat.

Wenn man das volle Beschwerdebild des klimakterischen Syndroms als eine Art Protestreaktion der Frau gegenüber der ungerechten Lage der Frau im Klimakterium ansieht, dann enthält es in der Tat Züge einer Verhaltensstörung. Die physiologischen und objektivierbaren Veränderungen der körperlichen Funktionen werden dabei in einer übertriebenen Art und Weise benutzt, um ein von Hilflosigkeit, Depressionen und Antriebslosigkeit gekennzeichnetes Bild zu bieten, das oft auch noch eine erhebliche Prise einer ganz typischen, aggressiven Launenhaftigkeit enthalten kann.

Menopause im Tierreich

Es gibt nur relativ wenige tierexperimentelle Untersuchungen, die zur Lösung der Frage, welche Faktoren schließlich die Involution der Ovarialfunktion verursachen, beigetragen haben. Dies dürfte im wesentlichen durch die Tatsache bedingt sein, daß es keine andere Spezies unter den Säugetieren gibt, in der die Phase nach dem Erlöschen der reproduktiven Funktion ein Drittel der gesamten Lebenszeit des weiblichen Individuums umfaßt. Eine Menopause ist bisher nur an einigen alten, weiblichen Individuen von Macaca mulatta (930, 398), Macaca nemenstina (331), Pan troglodytes und Pan paniscus (329) beobachtet worden. Es ist bemerkenswert, daß sich diese Beobachtungen bisher nur auf Spezies beschränkten, die einen Menstruationszyklus aufweisen wie die Frau, nämlich Altweltaffen (Rhesusaffen) und Menschenaffen (Schimpansen). Obwohl man annehmen darf, daß auch Prähominiden und Hominiden eine Menopause durchgemacht haben – wenn sie überhaupt das entsprechende Alter erreichten –, verfügen wir bei weitem noch nicht über ausreichendes Material, um die Evolution der Menopause bei den Primaten zu verfolgen.

Neuere Untersuchungen (329) an einigen alten weiblichen Schimpansen bzw. Zwergschimpansen, die in Gefangenschaft das hohe Alter von 48 bis 50 Jahren erreicht hatten, zeigten eine gewisse Übereinstimmung mit den hormonellen Veränderungen in der Perimenopause der Frau, doch erfolgten die Änderungen im Ablauf des menstruellen Zyklus weniger abrupt. Die Untersuchung der Ovarien eines verstorbenen Tieres zeigte in Übereinstimmung mit den am menschlichen Ovar erhobenen Befunden einen weitgehenden Verlust an Primordialfollikeln und Sekundärfollikeln sowie arteriosklerotische Veränderungen und eine Fibrose.

Bei vermutlich perimenopausalen Tieren fiel die mangelnde Synchronisation zwischen dem FSH-, LH- und Östradiolgipfel auf sowie die auch von klimakterischen Frauen her bekannte, überschießende Reaktion in der Gonadotropinfreisetzung auf die intravenöse Verabreichung von LH-RH.

Bei Subprimaten wie z. B. der Ratte kennt man auch bei alten weiblichen Tieren keinen Ausfall der Ovarialfunktion wie in der Menopause, doch nimmt die Fertilität dieser Tiere im Alter ab. Der Verlust an Graafschen Follikeln scheint also nicht der wichtigste Umstand für den Verlust der Fertilität zu sein. Gewisse Veränderungen im Endokrinium dieser alten Tiere lassen aber einige Rückschlüsse auf die Vorgänge zu, die beim Menschen zum Erlöschen der Ovarialfunktion im Klimakterium beitragen könnten. So konnte nachgewiesen werden, daß alte weibliche Ratten einen höheren FSH- und LH-Spiegel im Plasma und einen niedrigeren LH-RH-Gehalt im Hypothalamus aufweisen als junge Tiere. Wurden diese Tiere ovariektomiert, so stieg der FSH- und LH-Spiegel bei den alten Tieren viel stärker an als bei jungen, und der Gehalt des Hypothalamus an LH-RH nahm in einem geringeren Maße zu. Aus den Ergebnissen dieser Versuche ist zu schließen, daß sich bei diesen Tieren während des Alterns eine Veränderung innerhalb des Regelkreises zwischen Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Ovar ergeben hat (995). Möglicherweise spielt auch der bei alten weiblichen Ratten abnehmende Progesteronspiegel eine Rolle (625, 624).

Bei den alternden weiblichen Ratten manifestiert sich die Störung der Ovarialfunktion zunächst in dem Erscheinen unregelmäßiger Östruszyklen, die dann in einen Dauerröstrus bzw. eine Pseudogravidität übergehen (625).

Klinisches Bild

Das Verlöschen der Ovarialfunktion in den Jahren des Klimakteriums führt zu eingreifenden endokrinologischen, biochemischen, physiologischen und psychologischen Veränderungen im Organismus der Frau, der sich allmählich an das neue Gleichgewicht, das im Körper durch den Ausfall der Östrogenproduktion entstanden ist, gewöhnen muß. Alle Frauen, die das 55. bis 60. Lebensjahr erreichen, gehen durch diesen Adaptationsprozeß, der für viele mit lästigen Beschwerden, Stimmungsschwankungen und zum Teil auch erheblichen Schmerzen verbunden ist. Frauen reagieren auf die Begleiterscheinungen des Klimakteriums in sehr unterschiedlicher Weise, wobei dem sozioökonomischen Status, der psychosozialen Ausgangslage und dem individuellen Gesundheitszustand eine wichtige Rolle zukommt. Das Klimakterium kann sich über 10 Jahre, bei manchen Frauen auch über 15 bis 20 Jahre erstrecken. Die Angaben über die Häufigkeit von klimakterischen Beschwerden unterscheiden sich in der Literatur in erheblichem Maße. Etwa 50 bis 80 % aller klimakterischen Frauen registrieren spezifische Symptome oder klagen über Beschwerden (76). Die Zahl der Frauen, die aufgrund derartiger Beschwerden einer Behandlung bedürfen, ist wesentlich kleiner und dürfte mit 10 bis 25 % anzusetzen sein. Diese Zahl wird sicher auch in einem gewissen Maße durch die Einstellung des Arztes einer hormonellen Substitutionstherapie gegenüber bestimmt. Sie erfaßt sicher auch eine gewisse Zahl von ansonsten beschwerdefreien Frauen, bei denen eine beginnende Osteoporose (s. S. 53, 291) noch nicht erkannt wurde und die dementsprechend noch keiner Therapie zugeführt wurden.

Die *soziale Bedeutung* klimakterischer Beschwerden wird deutlich, wenn man in Betracht zieht, daß die Weltbevölkerung zu 5 % aus Frauen im Alter von 45 bis 54 Jahren besteht (76). Es wird geschätzt, daß wiederum 5 % dieser Frauen aufgrund klimakterischer Beschwerden arbeitsunfähig, und weitere 20 % nur bedingt arbeitsfähig sind – eine Quote, die wesentlich höher ist als bei Männern dieses Alters.

Die verschiedenartigen, mit dem Klimakterium verbundenen bzw. durch den Ausfall der Östrogenproduktion verursachten Symptome werden allgemein unter der Bezeichnung *klimakterisches Syndrom* (synonym: Menopausensyndrom, Postmenopausensyndrom, Wechseljahrebeschwerden) zusammengefaßt. Vom klimakterischen Syndrom sollte man jedoch nur sprechen, *wenn das Beschwerdebild auch von psychovegetativen Symptomen geprägt wird.* Liegt aber z. B. nur eine durch den Östrogenmangel hervorgerufene Kolpitis vor, so lautet die Diagnose Colpitis atrophicans seu senilis.

Die klinischen Merkmale des klimakterischen Syndroms werden traditionsgemäß in 3 Kategorien von Symptomen eingeteilt, und zwar in eine *vasomotorisch-vegetative,* eine *psychische* und eine *organische.*

Vasomotorisch-vegetative Symptome

Die aufsteigende Hitzewallung oder klimakterische Wallung (englisch: hot flush = Hautrötung oder flash = Hitzewallung, spanisch: calores, bochorno) ist das Leitsymptom des klimakterischen Syndroms, dessen Pathophysiologie auf Seite 150 ausführlich dargestellt ist. Etwa 60 bis 95 % der klimakterischen Frauen erleben dieses vasomotorische Phänomen, das wenige Sekunden bis 2 Minuten dauern und mit einer Häufigkeit auftreten kann, die sich von wenigen Wallungen bis zu 25 Episoden pro Tag erstrecken kann. Etwa 80 % der klimakterischen Frauen leiden unter den vasomotorischen Symptomen über mehr als 1 Jahr lang, bei ca. 30 % bestehen die Beschwerden über einen Zeitraum von 5 Jahren oder mehr (829).

Bei den meisten betroffenen Frauen wird die Hitzewallung von einer wellenförmig über die Brust, den Hals, die Oberarme und das Gesicht ablaufenden Rötung begleitet. In etwa ⅔ der Fälle steigt dabei der systolische und diastolische Blutdruck an, dazu kommen eventuell Schwindelanfälle, Tachykardien und Parästhesien. Sobald die Wallung abgeklungen ist, folgt bei vielen Frauen ein profuser Schweißausbruch, der mit einem Gefühl des Fröstelns und Frierens verbunden sein kann (63).

Psychische Symptome

Viele Frauen leiden in den Wechseljahren unter Verstimmungen und einer Beeinträchtigung der Gemütslage, die unter anderem mit den folgenden Symptomen beschrieben werden:

- depressive Verstimmungen,
- Schlaflosigkeit,
- mangelndes Leistungsvermögen,
- Antriebsschwäche,
- Reizbarkeit,
- Kopfschmerzen,
- Angstzustände,
- verminderte Libido,
- Vereinsamungsgefühl,
- Vergeßlichkeit.

Wie an anderer Stelle ausführlicher dargestellt wird (s. S. 149), lassen sich nicht alle emotionalen und psychischen Probleme des Klimakteriums lapidar als Folgen des Östrogenmangels bzw. Östrogenentzugs erklären, auch wenn dieser, z. B. über Veränderungen des Katecholaminmetabolismus oder des Opioidstoffwechsels (s. S. 151) eine direkte oder eine indirekte Rolle spielen kann. Die psychischen Aspekte des Beschwerdebilds im Klimakterium werden ohne Zweifel weitgehend durch das soziale Milieu und die psychische Konstitution der einzelnen Frau bestimmt. Dies ist so zu verstehen, daß die emotionalen Probleme durch eine unzureichende Anpassung an eine neue, ungewohnte und in vielen Aspekten bedrohlich erscheinende Lebenssituation, in der ein Verlust von Gewohntem oder von wichtigen Werten nicht ausreichend kompensiert werden kann, übermächtig zu werden drohen. Der Östrogenmangel dürfte die Bewältigung solcher Probleme durch eine Störung der Homöostase des Stoffwechsels im Zentralner-

vensystem erschweren bzw. die Grundlage für eine Situation schaffen, in der durch die Umwelt und das psychosoziale Umfeld geschaffene Probleme nicht effektiv verarbeitet werden können (s. S. 10). Die klinische Erfahrung besagt, daß das Gefühl des Altwerdens, der Verlust der jugendlichen Erscheinung und das Aufkommen einer gewissen Leere, wenn die Erziehungsaufgaben erfüllt sind und die Kinder das Haus verlassen haben („Leeres-Nest-Syndrom"), zur Entwicklung derartiger Störungen im Klimakterium beitragen, vor allem bei Frauen, die schon in früheren Lebensphasen zu emotionalen Konflikten und Stimmungsschwankungen neigten.

Es ist nicht ungewöhnlich, daß klimakterische Frauen über eine ihnen unerklärliche Verminderung der Libido klagen, bei deren Genese die durch den Östrogenmangel bedingte Trockenheit der Vaginalschleimhaut (s. S. 177) eine wichtige Rolle spielen kann. Das aus der reduzierten Libido und Dyspareunie oft erwachsende Partnerschaftsproblem wird durch die unbewußte Angst, wegen des Nachlassens der Attraktivität und sexuellen Erlebnisfähigkeit in der weiblichen Rolle bedroht zu sein, akzentuiert. Auch die bei manchen prä- und perimenopausalen Frauen mit nahezu neurotischen Zügen ausgestattete Furcht vor einer Schwangerschaft sollte als Ursache von Beschwerden in Betracht gezogen werden, die dazu dienen, Partnerschaftskonflikte abzudecken (s. S. 33).

Im umgekehrten Sinne kann sich die Tatsache, daß mit der Menopause auch die Sorge vor einer Schwangerschaft verschwindet, auf die Libido und sexuelle Erlebnisfähigkeit einer Frau ungemein günstig auswirken. Auch in einer solchen Situation ist die Möglichkeit von partnerschaftlichen Konflikten gegeben, wenn die Libido und Potenz des unter Umständen gleichfalls in einer Krisensituation des Lebens befindlichen Mannes die Erwartungen und Bedürfnisse der Frau nicht zu erfüllen vermag. Die Frage nach den Ursachen der emotionalen Probleme der Frau in den Wechseljahren wird durch die Tatsache erschwert, daß dem Östrogenmangel ohne Zweifel eine gewisse kausale Rolle zukommt. So werden depressive Verstimmungen sicher oft durch Schlafstörungen verursacht oder verschlimmert, wenn eine Frau nachts viele Male durch Hitzewallungen mit nachfolgenden Schweißausbrüchen geweckt wird. In einer solchen Situation kann die ganze Symptomkette durch die Gabe eines Östrogenpräparates unterbrochen und weitgehende Beschwerdefreiheit erreicht werden. Wie auf S. 153 dargestellt ist, kann die Stimmungslage durch Veränderungen im Metabolismus der Katecholamine und der endogenen Opioide aufgrund des Abfalls der Östrogene gedrückt werden.

Wichtig ist für die klinische Praxis, daß sich bei der postmenopausalen Depression tatsächlich die meisten Merkmale finden, die in einem 1980 erschienenen Merkmalskatalog der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft als Leitsymptome für depressive Zustandsbilder beschrieben werden, allerdings mit Ausnahme der endogenen Depression. Es ist ohne Zweifel recht schwierig, *eine echte Depression von der depressiven Verstimmung der postmenopausalen Frau abzugrenzen*, da jeder physiologische und psychologische Streß als auslösendes oder verstärkendes Moment wirksam werden kann. Im Einzelfall muß man auch damit rechnen, daß es sich beim Auftreten einer Depression im Klimakterium um ein zeitlich rein zufälliges Ereignis handeln kann. Während die Hitzewallungen, Schweißausbrüche und die atrophische Kolpitis eindeutig eine Folge des Östrogenmangels sind, wurde in der letzten Zeit die postmenopausale Depression als eigenständiges Krankheitsbild in Frage gestellt. Für diese Hypothese spricht die Erfahrung, daß Frauen im allgemeinen mehr zu Depressionen neigen als Männer, und daß

sich diese Depressionen vor allem in den Jahren des Klimakteriums manifestieren. Gegen die Annahme eines besonderen Krankheitsbildes der postmenopausalen Depression spricht, daß die Inzidenz der depressiven Verstimmung im Klimakterium nicht größer zu sein scheint als in anderen Lebensabschnitten.

Zudem läßt die Symptomatik der postmenopausalen Depression kein einheitliches und typisches Grundmuster erkennen, und die meisten der betroffenen Frauen haben auch vor der Zeit des Klimakteriums ähnliche Episoden von depressiven Verstimmungen durchgemacht. Auch wenn es damit unwahrscheinlich geworden ist, daß es eine für die Involutionsjahre spezifische Art der Melancholie gibt, so kann man doch die Tatsache nicht ignorieren, daß es sich bei den meisten Patienten, die wegen depressiver Verstimmungen in eine stationäre Behandlung überführt werden, um postmenopausale Frauen handelt.

Organische Symptome

Durch zahlreiche Veränderungen und Umstellungen im Stoffwechsel, die zum Teil Folge des Östrogenmangels, zum Teil auch eine Folge des natürlichen Alterungsprozesses sind, kommt es im Klimakterium zu Veränderungen zahlreicher Organfunktionen, die vor allem in der Postmenopause an Bedeutung gewinnen.

Genitalorgane: Die inneren und äußeren Genitalorgane reagieren auf das verminderte Östrogenangebot in besonderem Maße (s. S. 177). Als Folge des Östrogenmangels wird die Vaginalschleimhaut recht schnell atrophisch und verliert durch eine Schrumpfung des Bindegewebes an Elastizität. Die Rugae verschwinden allmählich, und die Durchblutung nimmt ab. Diese Veränderungen entsprechen in ihrem Ausmaß weitgehend dem des Östrogendefizits. Im vaginalzytologischen Bild dominieren nun Parabasal- und Intermediärzellen. Da diese wenig Glycogen enthalten, fehlt den Döderleinschen Bakterien (Lactobacillus acidophilus) das Substrat zur Bildung von Milchsäure. Dies hat zur Folge, daß der pH-Wert des Vaginalmilieus von ca. 4,0 auf Werte von 6,0 und mehr ansteigt.

All diese atrophischen Erscheinungen haben zur Folge, daß die Widerstandsfähigkeit der Vaginalmukosa gegenüber Traumata und Infektionen erheblich abnimmt. Dies führt häufig zu Fluor und Pruritus, die ihrerseits wieder zu Dyspareunie und petechialen Blutungen disponieren.

Ähnliche Erscheinungen, die mitunter einen quälenden Pruritus verursachen, treten oft im Bereich der Vulva auf, wo die dystrophischen Erscheinungen in einen Lichen atrophicans et sclerosus (Kraurosis) übergehen können.

Von praktischer Bedeutung ist, daß sich die Grenze zwischen Zylinder- und Pflasterepithel der Portio im Rahmen der Involutionsprozesse in den Zervikalkanal zurückzieht. Dies erschwert das Abnehmen eines zytologischen Abstrichs; außerdem ist der Zervikalkanal bei Frauen dieses Alters oft stenotisch. Wenn sich dieser für das Einführen eines Watteträgers als zu eng erweist, empfiehlt sich die Verwendung eines Cyto-Brush-Applikators.

Die Atrophie der Ovarien ist im Klimakterium und der Postmenopause so ausgeprägt, daß diese normalerweise nicht mehr palpabel sind. Ist dies doch der Fall, sollte eine

entsprechende Abklärung (Ultraschall, Laparoskopie) zum Ausschluß eines Neoplasmas erfolgen.

Haut: In der Postmenopause nimmt die Dicke der Haut infolge atrophischer Veränderung ab, wobei sich sowohl die Durchblutung als auch die Epitheldicke, der Turgor und die mitotische Aktivität vermindern. Die atrophischen Veränderungen der Haut sind zum Teil durch den Östrogenmangel bedingt und können in einem gewissen Maße durch eine Substitutionstherapie mit Östrogenen rückgängig gemacht werden.

Körpergewicht: Etwa jede zweite Frau macht im Klimakterium eine mehr oder weniger ausgeprägte Gewichtszunahme durch. Dieser Prozentsatz ist um ca. 20% höher als bei gleichaltrigen Männern. Es wird jedoch auf S. 20 dargelegt, daß aufgrund neuerer Forschungsergebnisse die bisherigen Vorstellungen über das optimale Gewicht beim alternden Menschen revidiert werden müssen.

Blutdruck: Das Verhalten des Blutdrucks ist im Klimakterium durch Labilität gekennzeichnet. In der Postmenopause ist eine signifikante Zunahme des durchschnittlichen Blutdrucks zu verzeichnen, die das bei gleichaltrigen Männern zu beobachtende Ausmaß bei weitem übertrifft. Obwohl die Angaben über die Häufigkeit von Bluthochdruck im Klimakterium außerordentlich weit schwanken, läßt sich feststellen, daß viele klimakterische Frauen einen hohen Blutdruck aufweisen (s. S. 269).

Atherosklerose: In der Postmenopause erfolgt als Folge des Östrogenmangels ein Anstieg der Triglyceride, des Cholesterins und des LDL und ein Abfall des HDL. Dies ist in erster Linie dafür verantwortlich, daß bei den Frauen nach der Menopause die Häufigkeit der Atherosklerose und der ischämischen Gefäßerkrankungen stark zunimmt (s. S. 275).

Osteoporose: Die Folgen eines Knochenschwunds machen sich meist erst in der Postmenopause bemerkbar, obwohl der Krankheitsprozeß viele Jahre früher beginnt. Die Osteoporose führt zu eklatanten Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild und der Statur der betroffenen Frauen, und bei vielen zu quälenden, chronischen Rücken- und Gelenkschmerzen. Typisch ist die durch ein Zusammensintern der Wirbelsäule verursachte *Abnahme der Körpergröße* (Abb. 3), die jedoch nur die obere Körperhälfte betrifft (die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten sind nicht betroffen!) und der ausgeprägte Rundrücken („Witwenbuckel"). *Da eine Osteoporose durch die frühzeitige Gabe von Östrogenen verhindert werden kann,* ist es wünschenswert, jene Frauen, die

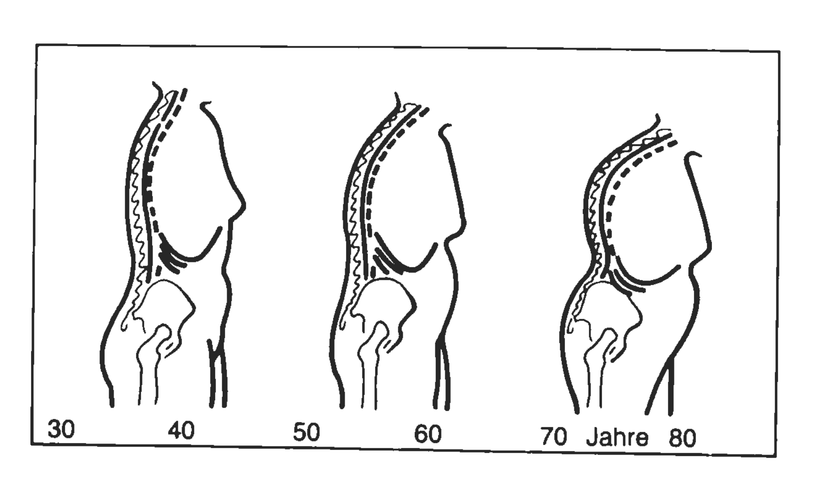


Abb. **3** Abnahme der Körpergröße durch Veränderungen der Wirbelsäule als Folge einer Osteoporose (modifiziert nach 666).

diesem Risiko in besonderem Maße ausgesetzt sind, so zeitig wie möglich zu erkennen. Allerdings ist die Früherkennung einer Osteoporose schwierig, und es fehlt noch an geeigneten Methoden zur Durchführung von Reihenuntersuchungen (s. S. 307).

Klimakterische Blutungsstörungen: Als klimakterische Blutungsstörungen bezeichnet man Anomalien der menstruellen Blutung, die in der Prä- und Perimenopause auftreten. Als Ursachen kommen in Frage: 1) Unregelmäßigkeiten bei der Ovulation, 2) eine Insuffizienz der Lutealphase und 3) der zeitweilige oder endgültige Ausfall der Ovulation. Je nach der Ursache kann das intermenstruelle Intervall verlängert (Oligomenorrhoe) oder verkürzt (Polymenorrhoe) sein. Die Dauer und Stärke der einzelnen Blutung kann dabei erheblichen Schwankungen unterlegen sein. Die Skala des klinischen Bildes kann dabei von der Dauerblutung bis zur kaum merklichen Schmierblutung reichen. In der Praxis zeigt es sich oft, daß lang anhaltende Blutungen sich durch besondere Stärke auszeichnen (Hypermenorrhoe). In den Jahren der Perimenopause verlagert sich das Gewicht der Blutungsstörungen zunehmend in eine Richtung von größer werdenden intermenstruellen Intervallen, die dann schließlich in die postmenopausale Amenorrhoe übergehen. Wenn auch selten, so kann eine plötzlich auftretende Amenorrhoe im Klimakterium sehr wohl durch eine Schwangerschaft bedingt sein.

Von einer *postmenopausalen Blutung* spricht man, wenn es 6 bis 12 Monate nach der letzten Menstruation zu einer spontanen, uterinen Blutung kommt. Bezüglich des blutungsfreien Intervalls, das zur Definition einer Postmenopausenblutung benutzt wird, besteht offenbar keine einheitliche Meinung. Da viele postmenopausale Blutungen durch ein Neoplasma des inneren weiblichen Genitales verursacht werden, sollte man sich des kürzeren Intervalls, also des Zeitraums von 6 Monaten, bedienen (s. S. 209).

Postmenopausenblutungen können bis ins höhere Alter hinein auftreten. Neben Karzinomen der Vagina, der Cervix uteri, des Corpus uteri kommen als Ursachen in Frage: eine Hyperplasie des Endometriums, Polypen, Endometritis, Kontaktblutungen, Harnwegs- und Darmblutungen, ein Granulosazelltumor oder letztlich auch die Einnahme von Östrogenen.

Hirsutismus: Viele Frauen klagen im Klimakterium und in der Postmenopause über eine Verstärkung der Körperbehaarung, die oft von einem Dünnerwerden des Kopfhaares begleitet ist. Dieser postmenopausale Hirsutismus ist meist auf die Gesichtspartien beschränkt, vor allem auf die Oberlippe, das Kinn, die seitlichen Gesichtspartien und die Halsregion. Oft handelt es sich nur um eine vergröberte Flaumbehaarung. Nicht selten findet man jedoch auch derbe, borstige und dunkel pigmentierte Haare wie bei hirsuten Frauen jüngeren Alters. Eine Verstärkung der Körperbehaarung an den Prädilektionsstellen (Sternum, Linea alba, Pubes, Innenseite der Oberschenkel) findet meist nicht statt oder nur in einem begrenzten Maße. Wenn eine solche Situation gegeben ist, sollte man, vor allem bei einem Tieferwerden der Stimme und Vergrößerung der Klitoris, dies als Hinweis auf einen androgenproduzierenden Tumor des Ovars oder der Nebennierenrinde bewerten. In einem solchen Fall wird die Bestimmung der Androgene im Serum erhöhte Werte ergeben. Bei dem geringgradigen Hirsutismus der postmenopausalen Frau *liegt meist keine Hyperandrogenämie vor;* es handelt sich eher um die Folge eines relativen Überwiegens der Androgene (s. S. 144) im Zusammenhang mit dem Östrogenmangel. Die zu Recht oder Unrecht (nicht selten steht der objektive Befund im krassen Widerspruch zur Beurteilung durch die Patientin) als verunstaltend empfundene ver-

stärkte Behaarung und das dünnere und schüttere Haupthaar tragen neben den Klagen über Gewichtszunahme sowie Trockenheit und Schlaffheit der Haut wesentlich zu dem negativen Selbstbild vieler Frauen im Klimakterium und der Postmenopause bei.

Harninkontinenz: Mit zunehmendem Alter, vor allem in der Postmenopause, bemerken viele Frauen, daß sie weitgehend die Kontrolle über die Harnblase verloren haben. Dies hat zur Folge, daß es schon bei allen möglichen kleinen Belastungen wie Heben, Treppensteigen, Husten, Niesen und gymnastischen Übungen zum unwillkürlichen Harnabgang kommt und die Unterwäsche eingenäßt wird. Unter den Ursachen der Harninkontinenz spielt der Östrogenmangel neben Verletzungen und Schädigungen der Beckenbodenmuskulatur und des Beckenbindegewebes durch Geburtsvorgänge eine wichtige Rolle. Aus diesem Grunde und wegen der quälenden Folgen der Harninkontinenz wäre eine Beschreibung des klinischen Bildes des klimakterischen Syndroms ohne ihre Erwähnung unvollständig. Einzelheiten der Pathophysiologie und des Erscheinungsbildes werden auf S. 237 dargestellt. Die Folgen für das Selbstbild, die Selbsteinschätzung und die Lebensqualität der betroffenen Frauen können schlechthin verheerend sein, da die Aktivität, der Aktionsradius und die sozialen Kontakte wegen des lästigen und als peinlich empfundenen Nässegefühls immer mehr eingeschränkt werden können. Da es für viele Frauen unangenehm ist, über derartige Probleme zu sprechen, wird sich manche Patientin dem Arzt gegenüber erst mitteilen, wenn sie durch taktvolle Fragen zur spezifischen Symptomatik ermutigt worden ist.

Sexualität: Die Zeit des Klimakteriums bringt für die Frau viele Belastungen und unerfreuliche Erscheinungen, denen relativ wenige angenehme gegenüberstehen. So empfinden es wohl viele Frauen als eine Erleichterung, nach der Menopause sicher nicht mehr schwanger werden zu können und sich überdies nicht mehr um die Menstruation oder menstruationsgebundene Beschwerden kümmern zu müssen. Dies mag sich auf die Sexualität und die sexuelle Erlebnisfähigkeit durchaus günstig und befreiend auswirken. Dem steht auf somatischer Ebene der Verlust an Attraktivität und Jugendlichkeit gegenüber, eventuell noch akzentuiert durch lästige und peinlich empfundene Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche oder unwillkürlichen Harnabgang. Auf der emotionalen Basis mag sie sich einer Sinngebung des Lebens beraubt sehen, wenn die Kinder erwachsen geworden sind, sich ihren eigenen Lebenskreis aufgebaut haben und nicht mehr in gewohnter Weise ihrer Fürsorge bedürfen. Der erneuten Hinwendung zum Partner steht jetzt oft eine Entfremdung gegenüber, die auch im sexuellen Bereich nicht kompensiert werden kann, da zum einen die sexuelle Erlebnisfähigkeit der Frau durch atrophische Erscheinungen im Bereich des Genitales (s. S. 182) empfindlich gestört sein kann, andererseits die sexuellen Erwartungen enttäuscht werden können, wenn die sexuelle Appetenz und Potenz des Partners, der sich vielleicht ebenfalls in einer Krisenzeit des Lebens befindet, ihre Bedürfnisse nicht erfüllt oder erfüllen kann.

Körpergewicht

Im Klimakterium, vor allem vor der Menopause, nimmt bei vielen Frauen das Körpergewicht deutlich zu, während es in der Postmenopause nur selten zu einer weiteren Gewichtszunahme kommt (634). *Etwa die Hälfte der postmenopausalen Frauen hat Übergewicht,* insbesondere bei niedrigem sozioökonomischem Status (96). Die damit verbun-

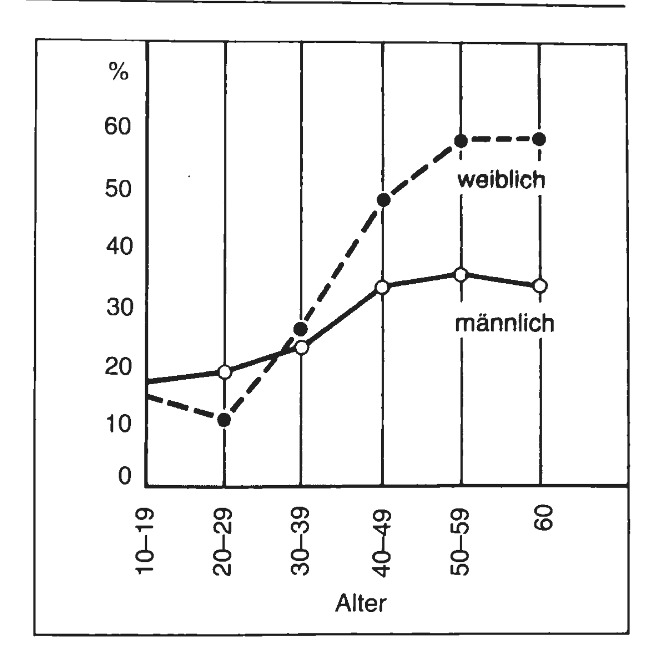


Abb. **4** Häufigkeitsverteilung des Übergewichts bei Männern und Frauen zwischen dem 10. und 60. Lebensjahr (374).

dene, meist als unvorteilhaft empfundene Veränderung des äußeren Erscheinungsbildes gibt oft Anlaß zu Klagen, führt zur Unzufriedenheit mit der eigenen Lebenssituation, und gipfelt dann nicht selten in der Forderung an den behandelnden Arzt, möglichst schnell und gründlich Abhilfe zu schaffen. Da sich die Gewichtszunahme meist in einem Lebensabschnitt einstellt, in dem es auch für den Laien erkenntlich ist, daß eine hormonelle Umstellung abläuft, liegt es für die Patientin nahe, entweder die Ursache oder die Beseitigung der lästigen Veränderungen in den Hormonen zu suchen. Da Übergewicht oder Untergewicht wesentliche gesundheitliche Folgen haben können, sollte das Problem einer Gewichtszunahme im Klimakterium im Rahmen einer ärztlichen Beratung nicht nur mit einigen wohlfeilen Hinweisen auf Diätschemata u. ä. abgehandelt werden. Aus Abb. **4** ist ersichtlich, daß nach Erreichen des 50. Lebensjahres der prozentuale Anteil der Übergewichtigen bei den Frauen weitaus höher ist als bei den Männern, und daß sich dieser Geschlechtsunterschied bereits zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr abzuzeichnen beginnt.

Übergewicht prädisponiert ohne Zweifel zu Hypertonie, ischämischen Gefäßleiden, Diabetes mellitus, Karzinomen des Endometriums, der Brustdrüse und des Kolons. Bei der Genese dieser Erkrankungen *scheint dem Fettkonsum eine zentrale Rolle zuzukommen.* So erkranken in Holland, bei einem durchschnittlichen Fettkonsum von 180 g täglich, im Jahr etwa 25 von 100 000 Frauen an einem Mammakarzinom, dagegen nur 2 von 100 000 in Thailand, wo aufgrund anderer diätetischer Gewohnheiten pro Tag nur etwa 20 g Fett konsumiert werden (749).

Dem würde auch die Beobachtung entsprechen, daß postmenopausale Frauen, die sich *vegetarisch* ernähren, seltener an einem Endometriumkarzinom erkranken als solche, die omnivor leben. Ein ähnlicher Zusammenhang wird auch für das Mammakarzinom vermutet. Auf jeden Fall ist der Plasmaspiegel des Östrons, Östradiols, Androstendions und Testosterons bei postmenopausalen Vegetarierinnen niedriger als bei Frauen, die tierische Nahrung zu sich nehmen. Dieser Unterschied dürfte die Folge einer verminderten Reabsorption über den Darm und einer daraus resultierenden höheren Ausscheidung

mit den Fäzes (36) sowie einer geringeren peripheren Umwandlung adrenaler Androgene in Östrogene sein (s. S. 145).

Bei der Genese der peri- und postmenopausalen Adipositas spielen genetisch determinierte Faktoren, die Zusammensetzung der Nahrung, Eßgewohnheiten, das soziale Milieu, Umweltbedingungen und die in diesem Alter oft verringerte physische Aktivität eine Rolle. Dem Sistieren der Ovarialfunktion kommt dabei wohl nur eine mittelbare Bedeutung zu. Diskutiert wird dagegen eine gewisse Rolle anderer endokriner Systeme.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang Beobachtungen über den Einfluß des Ernährungszustandes postmenopausaler Frauen auf die Wirkung einer Substitutionstherapie mit Östriolsuccinat bzw. Östradiolvalerat (933). Die in Mexiko durchgeführte Untersuchung ergab, daß untergewichtige und schlecht ernährte Frauen auf die Hormontherapie schneller und besser ansprechen als gut genährte und adipöse. In der ersten Gruppe gelang es, die vasomotorischen Symptome in 96 % der Fälle durch die Therapie zu beseitigen, in der anderen Gruppe nur bei 62 %. Die Ursache dürfte im unterschiedlichen Leberstoffwechsel zu suchen sein.

Die bisherigen Ausführungen könnten zu dem Schluß führen, daß nur ein niedriges Körpergewicht, wenn nicht sogar ein Untergewicht für den gesundheitlichen Zustand der klimakterischen Frau von Vorteil wäre. Doch liegen auch Beobachtungen vor, die für das Gegenteil sprechen. So ist die wohlbekannte Häufung von Unfällen älterer und alter Menschen in den Wintermonaten zum Teil durch Schnee- und Eisglätte bedingt. Eine Untersuchung an 774 postmenopausalen Frauen, die eine Oberschenkelhalsfraktur erlitten hatten, ergab, daß viele untergewichtige und schlanke Frauen eine subnormale Körperkerntemperatur aufwiesen. Sie betrug durchschnittlich 35 °C, bei den gut genährten und adipösen Patientinnen dagegen 36 °C und mehr. Diese Hypothermie führt nicht nur zu einer Beeinträchtigung des Koordinationsvermögens und den dadurch verursachten Unfällen, sondern verschlechtert auch die Prognose und die Chancen einer Rekonvaleszenz. Die Häufigkeit von Oberschenkelhalsfrakturen nahm bei schlanken bis untergewichtigen Frauen in den Wintermonaten um nicht weniger als 350 % zu. Bei den wohlgenährten Frauen erhöhte sich die Unfallquote im Winter zwar auch, aber nur um 70 %. Auch der Unterschied in der Mortalitätsrate war beeindruckend, denn 18 % der untergewichtigen Patientinnen verstarben an den Folgen des Unfalls, dagegen nur 3 % der besser genährten (61).

Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen haben gezeigt, daß Schlankheit, Schlanksein oder Untergewicht mit zunehmendem Alter *nicht unbedingt nur Vorteile mit sich bringen*. Im Gegenteil, aufgrund des dabei gefundenen Zusammenhangs zwischen Körpergewicht, Körpergröße und Lebenserwartung muß die bisherige Lehrmeinung bezüglich des idealen Körpergewichts erheblich revidiert werden (33).

Das normale, ideale oder wünschenswerte Gewicht wurde bisher meist an der Verteilung von Gewicht und Körpergröße in Populationen errechnet, die im Zusammenhang mit dem Abschluß einer Lebensversicherungspolice ermittelt wurden. Zur Berechnung des idealen Gewichts wurde oft die Brocasche Formel (ideales Gewicht [kg] = Körpergröße minus 100 [cm]) benutzt. Da bei diesem Verfahren das Alter gänzlich außer acht gelassen wird, ist die Bezugsgröße, nämlich das sogenannte „normale Gewicht“, recht willkürlich definiert. Sicherlich eignet sich das Durchschnittsgewicht 20- bis 25jähriger Personen nur schlecht für die Berechnung des Idealgewichts anderer Altersklassen.

Seit dem Jahre 1913 werden von der Metropolitan Life Insurance Company in bestimmten Zeitabständen Tabellen über den Zusammenhang zwischen Körpergewicht, Körpergröße, Geschlecht und Statur herausgegeben. Es ist bemerkenswert, daß die Gewichtsspannen, die in der Ausgabe von 1942/43 noch als „Idealgewicht" galten, im Jahre 1959 nur noch als erstrebenswertes Gewicht bezeichnet wurden. In der letzten Ausgabe, die 1982/83 erschienen ist, wurde das wertende Adjektiv ganz weggelassen, und man beschränkte sich auf die neutrale Bezeichnung „Größen- und Gewichtstabelle 1983" (621).

Darüber hinaus sind die auf der Basis von Versicherungsstatistiken erstellten Daten hinsichtlich ihrer Aussagekraft immer wieder in Frage gestellt worden. Einerseits repräsentiert die erfaßte Population versicherter Personen in bezug auf den Gesundheitszustand und die Lebensführung sicher nicht die Bevölkerung schlechthin. Andererseits stellen die Personen, mit denen ein Versicherungsträger eine Police abschließt, gesundheitlich wieder eine gewisse positive Auswahl dar. Schließlich sind die Parameter Größe und Gewicht nicht besonders gut zur Berechnung des Fettanteils an der gesamten Körpermasse geeignet. Um die bekannten Schwierigkeiten bei der Erstellung von Normwerten zu vermeiden, wurde neuerdings der Berechnung der Körpermasse (BMI = body mass index; Quetelet-Index) aus den Faktoren Größe und Gewicht der Vorzug gegeben (33). Da das Körpergewicht bei den meisten Menschen proportional zum Quadrat der Größe zunimmt, kann man durch die Berechnung des Körpermassenindex nach der Formel

$$\frac{\text{Gewicht (kg)}}{[\text{Größe (m)}]^2} = \text{BMI}$$

einen Anhaltspunkt für die Beurteilung von Unter- oder Übergewicht gewinnen. Es ist bemerkenswert, daß der BMI weitgehend mit den Werten für das „Relative Gewicht" (relative weight, RW) übereinstimmt, die in der Tabelle der Metropolitan Life Insurance Company aus dem Jahre 1959 als „erstrebenswertes Gewicht" angegeben sind.

ANDRES u. Mitarb. konnten zeigen, daß mit zunehmendem Alter die Muskelmasse in einer nahezu gesetzmäßigen Weise abnimmt, *und daß dieses Defizit durch Fettgewebe ersetzt wird oder werden sollte* (33). Daraus ergibt sich, daß die Unterschiede im Anteil des Fettgewebes an der gesamten Körpermasse, wie sie bei jungen, älteren und alten Menschen vielfach zu beobachten sind, durchaus eine physiologische Basis haben. Wichtig ist ferner, daß nicht nur übergewichtige Frauen und Männer, sondern auch untergewichtige einem höheren Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind als solche, die eine optimale Körpermasse aufweisen. Bei der Bewertung dieser Aussage ist es von großer Bedeutung, daß sich das Körpergewicht, bei dem das geringste Mortalitätsrisiko besteht, mit jedem Lebensjahr um ein amerikanisches Pfund (435 g) erhöht. Um das optimale Gewicht für sein Alter zu haben, darf ein 60jähriger Mann also 17 kg mehr wiegen als im 20. Lebensjahr, vorausgesetzt, daß er zu dieser Zeit ein normales Gewicht aufwies. Aus Abb. **5** ist der Zusammenhang zwischen der Körpermasse (BMI) und der Mortalitätsrate ersichtlich. Es ist bemerkenswert, daß die für Frauen und Männer getrennt ermittelten Ergebnisse weitgehend übereinstimmen.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde von ANDRES u. Mitarb. (33) eine Tabelle aufgestellt, die Angaben über das empfohlene Körpergewicht von Männern und Frauen in Abhängigkeit von Alter und Körpergröße enthält (Tab. **3**). Im Hinblick auf die Benutzung dieser Aufstellung in der klinischen Praxis muß betont werden, daß sich diese

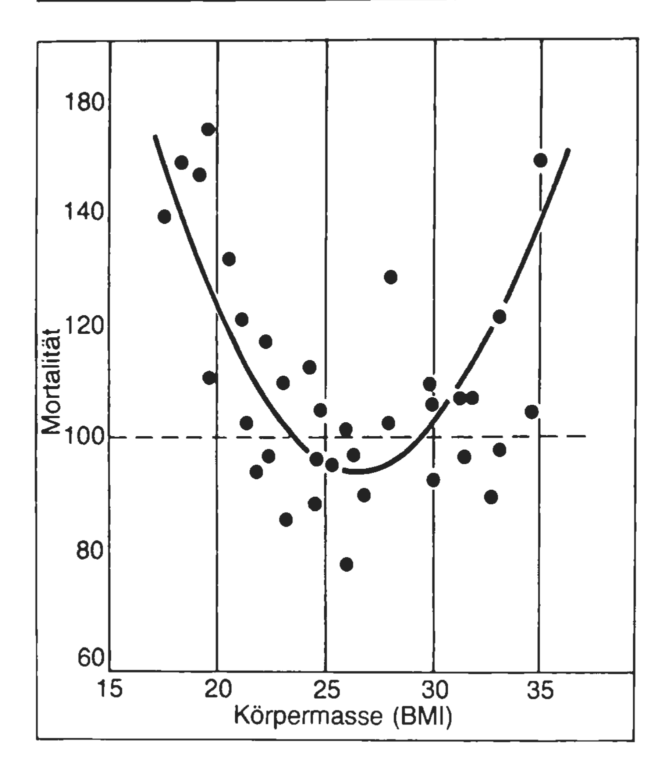


Abb. **5** Verhältnis zwischen der Körpermasse (BMI) und der Mortalitätsrate (33). Eine Mortalitätsrate von 100 stellt die erwartete Zahl von Todesfällen in einer bestimmten Altersgruppe dar, im vorliegenden Beispiel handelt es sich um Männer von 60 bis 69 Jahren. Der Nadir der Kurve stellt die Körpermasse dar, bei der die wenigsten Todesfälle registriert wurden. Die Schnittpunkte der Kurve mit der Linie, die eine Mortalitätsrate von 100 darstellt, definieren einen Bereich, in dem die Mortalität unterdurchschnittlich niedrig war. Folglich lassen sich anhand dieses Bereichs Empfehlungen für das optimale Körpergewicht einer Altersklasse geben. (Mit freundlicher Genehmigung des Autors und Mc Graw/Hill.)

Gewichtsempfehlungen nur auf gesunde Individuen beziehen. Vor allem für die Altersklasse über 50 Jahre enthält die Tabelle Werte, die die bisher anerkannten Grenzwerte erheblich übertreffen. Man sollte also bei allen Erkrankungen, die durch Übergewicht ungünstig beeinflußt werden (z. B. Hochdruck, Diabetes mellitus, Gicht, ischämische Gefäßleiden), oder ihrerseits das Gewicht nachteilig beeinflussen (auch im Sinne des Untergewichts), mit der Verwendung dieser Tabelle zum Zwecke einer Beratung zurückhaltend sein.

Man muß aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen den Schluß ziehen, daß die altersabhängige Zunahme des Fettgewebes in seiner Bedeutung für den Organismus und den Alterungsprozeß differenzierter gesehen werden muß als bisher. Dabei hat es den Anschein, daß es nicht nur darauf ankommt, wieviel Fettgewebe mit der Zeit gebildet wird, sondern an welcher Stelle des Körpers (474, 493). So scheinen Fettpolster im Bereich der Oberschenkel, des Gesäßes und der Hüften wesentlich seltener zusammen mit einer Hypertonie, Hyperlipidämie oder einer gestörten Glucosetoleranz vorzukommen als dies bei einer Adipositas im Bereich des Oberbauchs, der Brust, des Halses und der Schultern der Fall ist. Ein Vergleich des Umfangs des Abdomens und der Hüften kann diesbezüglich auf einfache Weise Aufschluß geben (33).

Nicht unterschätzt werden sollte der Einfluß des Körpergewichts bzw. des Fettgewebes auf die Versorgung des Organismus mit Östrogenen. Wie auf S. 253 dargestellt ist, findet im Fettgewebe eine erhebliche Umsetzung von Androstendion in Östradiol statt. Die untergewichtige Frau wird also im Klimakterium und in der Postmenopause in einem größeren Maße einem Östrogendefizit ausgesetzt sein als eine fülligere oder adipöse. Dies macht sich auch in bezug auf die Häufigkeit und Schwere der Osteoporose bemerkbar, unter der vor allem schlanke und untergewichtige Frauen zu leiden haben (s. S. 302).

Tabelle **3** Empfohlenes Körpergewicht für Männer und Frauen in Abhängigkeit von Alter und Körpergröße. Verglichen wurden die Statistiken der Metropolitan Life Insurance Co. aus dem Jahre 1983 (621), bei deren Erstellung das Alter nicht berücksichtigt wurde, und die Empfehlungen des Geriatrischen Forschungszentrums, National Institute of Aging, Baltimore (33), bei denen das Alter berücksichtigt wurde.

	Metropolitan Life Insurance Co. (Altersbereich 25 bis 59 Jahre)		Geriatrisches Forschungszentrum (Altersabhängige Gewichtsspanne für Männer und Frauen)*				
Körpergröße** (cm)	Männer* (kg)	Frauen* (kg)	20–29 Jahre (kg)	30–39 Jahre (kg)	40–49 Jahre (kg)	50–59 Jahre (kg)	60–69 Jahre (kg)
144,4	–	45–60	38–50	47–54	45–57	48–61	52–65
149,8	–	46–61	40–52	43–56	47–60	50–63	54–67
152,0	–	47–62	41–54	45–58	48–61	52–65	56–69
154,4	56–66	48–64	42–56	46–60	50–64	54–67	58–71
157,5	57–67	49–65	44–58	48–62	51–65	55–69	60–74
160,0	58–69	50–67	45–60	49–64	53–68	57–72	61–76
162,6	59–70	52–69	46–61	51–66	55–70	59–74	64–79
165,1	60–72	53–71	48–64	52–68	57–72	61–76	65–81
167,6	60–74	55–73	50–66	54–70	59–75	63–79	67–84
170,2	61–76	56–75	51–67	55–72	60–77	65–81	70–86
172,7	62–78	57–76	53–70	57–74	62–79	67–84	72–89
175,2	63–80	59–77	54–71	59–76	64–81	69–86	74–91
177,8	64–81	60–79	55–74	61–79	66–84	71–87	76–94
180,3	65–83	61–80	57–76	62–81	68–86	73–91	78–97
182,8	67–85	–	59–78	64–83	70–89	75–94	80–100
185,4	68–87	–	60–80	65–85	71–91	77–97	83–102
188,0	70–90	–	62–82	68–88	74–94	79–100	85–105
190,5	71–92	–	64–85	70–90	75–96	81–102	87–108
193,4	–	–	65–87	78–93	78–99	84–105	90–111

*Körpergewicht: Bei der Umrechnung wurde auf volle kg abgerundet; die Messungen erfolgten ohne Kleidung.
**Körpergröße: Es wurden die genauen Umrechnungswerte aufgeführt; die Messungen erfolgten ohne Schuhe.

Die bisherigen Ausführungen sollten nun wiederum nicht als Plädoyer für die Gleichgültigkeit gegenüber einer Fettleibigkeit bei der peri- und postmenopausalen Frau verstanden werden. In einem dieser Problematik gewidmeten Workshop im Rahmen des IV. Internationalen Kongresses über die Menopause (1984), der von LISA REIMERS geleitet worden war (749), ist nachdrücklich darauf hingewiesen worden, daß eine vernünftige Zusammensetzung, Auswahl und Zubereitung der Ernährung nicht nur das körperliche Befinden der Frau hebt, sondern auch das Risiko mindert, an einer Hypertonie, an Gefäßleiden, Diabetes mellitus, Divertikulose, Osteoporose und einer Reihe anderer Leiden zu erkranken. Für eine ausgewogene Diät wurden folgende Empfehlungen gegeben:

1. Die Proteinzufuhr sollte 0,8 g/kg Körpergewicht betragen und 15 % der Kalorienzufuhr ausmachen.
2. Auch bei einer beabsichtigten Gewichtsabnahme sollten zur Vermeidung einer Ketose täglich 50 bis 100 g Kohlenhydrate verzehrt werden. Die Kohlenhydrate sollten ca. 50 % des gesamten Kalorienbedarfs decken.
3. Der Verbrauch an Raffineriezucker auf höchstens 10 % des Kalorienbedarfs beschränkt werden.
4. Die Fettzufuhr sollte nicht mehr als ca. 30 % des Kalorienbedarfs decken. Wünschenswert wäre, wenn sich diese Menge zu je einem Drittel aus gesättigten, einfach-ungesättigten und mehrfach-ungesättigten Fetten zusammensetzen würde.
5. Die tägliche Nahrung sollte 15 bis 20 g Ballaststoffe enthalten. Um eine Minderversorgung mit Mineralstoffen durch Absorption an die Ballaststoffe zu vermeiden, sollte die Zufuhr pro Tag nicht mehr als 60 g umfassen.
6. Die Zusammensetzung der Nahrung sollte so gehalten werden, daß der Cholesterinspiegel nicht über 300 mg/ml ansteigt.
7. Die Zufuhr an Kochsalz sollte auf 5 g pro Tag begrenzt werden.
8. Der Alkoholkonsum sollte nach Möglichkeit begrenzt werden.

Erweist es sich auch bei der Beachtung dieser Empfehlungen als nicht möglich, das „ideale“ Gewicht zu erreichen, sollte eine gezielte Gewichtsreduktion unter ärztlicher Kontrolle angestrebt werden.

Ein erhebliches Problem stellt die Tatsache dar, daß sowohl die *Qualität* als auch die *Quantität* der aufgenommenen Nahrung bei älteren, vor allem aber bei alten Menschen oft zu wünschen übrig läßt. So wird geschätzt, daß in den USA bis zu 50 % der älteren Menschen mit ihrer Diät zu wenig Kalorien und zu wenig Calcium, Vitamin A, Vitamin C und Vitamine des B-Komplexes erhalten (764).

Dabei muß allerdings einschränkend gesagt werden, daß die altersspezifischen, diätetischen Bedürfnisse alter Menschen noch nicht genau bekannt sind. Es steht lediglich fest, daß der Kalorienbedarf von täglich 2300 kcal bei den 20–30jährigen auf 2160 bei den 50jährigen und auf 2000 kcal bei den 60jährigen absinkt. Verständlicherweise scheinen vor allem Menschen aus den unteren sozioökonomischen Schichten sowie Heiminsassen von einem relativen Nahrungsmangel betroffen zu sein, doch können Armut und Hilflosigkeit das Defizit allein nicht erklären.

Eine im Jahre 1982 an 65- bis 74jährigen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführte Studie bestätigt, daß alte Menschen – auch wenn sie sich in einem guten Gesundheitszustand befinden – diätetisch mit Vitamin C und A, Thiamin, Folsäure,

Calcium, Zink und Jod unterversorgt sind, und zwar Frauen in noch stärkerem Maße als Männer (35).

Die Ernährungsgewohnheiten und der Ernährungsstand dürften überdies durch die Tatsache beeinflußt werden, daß rund die Hälfte aller älteren und alten Frauen, aber nur jeder 10. Mann allein leben. Die Folgen dieser physischen, sozialen und emotionalen Isolierung wird noch durch eine Verminderung des Wahrnehmungsvermögens verstärkt. Die *Abnahme des Seh- und Hörvermögens* macht es für den alten Menschen schwierig, z. B. beim Einkauf die richtige Wahl zu treffen oder sich entsprechend beraten zu lassen. Störungen des *Geschmacks- und Geruchssinnes* erschweren das Erkennen bestimmter Nahrungs- und Genußmittel und haben zur Folge, daß der Anreiz zum Genuß dieser Speisen und Getränke geringer wird. Vermutlich aufgrund einer altersbedingten Verminderung der Geschmackspapillen und -knospen steigt die Erkennungsschwelle für bestimmte Aroma- und Geruchsstoffe (Käse, Schokolade, Orangen, usw.) auf über das Elffache an (917).

Auch durch den Verlust eines großen Teils der Zähne oder des ganzen Gebisses und durch das Tragen einer Zahnprothese können die Eßgewohnheiten ungünstig beeinflußt werden. Der Verlust der Zähne ist oft Folge einer *Parodontose,* die wiederum als ein möglicher Vorbote der Osteoporose angesehen wird (335). Auch der Gesundheitszustand beeinflußt die Qualität der Ernährung. Da nahezu alle alten Menschen an mindestens einer Krankheit leiden, überrascht es nicht, daß die meisten von ihnen regelmäßig Medikamente einnehmen. Dabei können *Arzneimittel den Ernährungszustand auf vielfältige Weise beeinflussen,* z. B. über eine Störung der Resorption, eine Verminderung der Elektrolytausscheidung und eine Veränderung des Geruchs- und Geschmackssinnes (35). Bei jedem 5. älteren Mann und bei jeder 3. älteren Frau liegt eine Hyperlipidämie vor, bei deren Genese ein zu hoher Fettkonsum eine Rolle spielen dürfte.

Auf S. 301 wird ausführlich dargelegt, daß eine *kalziumarme Diät* bei der Entstehung einer Osteoporose eine Rolle spielen und diese verschlimmern kann. Dieser Prozeß kann durch einen *hohen Phosphatgehalt* der Nahrung, wie er in vielen industriell zubereiteten Lebensmitteln und Fertiggerichten gegeben ist, noch intensiviert werden (335). Oft wird bei der kritiklosen Anwendung von Vitamin- und Multivitaminpräparaten übersehen, daß der Knochenabbau bei der Osteoporose auch durch ein Überangebot an Vitamin A verschlimmert werden kann. Selbst eine eiweißreiche Diät, die im allgemeinen als besonders gesundheitsfördernd gilt, scheint sich durch eine Erhöhung der Calciumausscheidung – vor allem bei einer unzureichenden Zufuhr – auf eine Osteoporose ungünstig auswirken zu können (811). Diese Aussage wird allerdings nicht von allen Untersuchern bestätigt (863).

Da eine starke Gewichtszunahme im mittleren Alter die Mortalität erhöht (150), dürfte eine Beschränkung der Kalorienzahl auf ein vernünftiges Maß in allen Lebensphasen die Lebensdauer insgesamt verlängern. Dies ist auch tierexperimentell bestätigt worden (791, 322).

Psyche

Das Klimakterium und seine Begleiterscheinungen laufen in einer Lebensphase der Frau ab, in der über den Verlust der Ovarialfunktion hinaus eine ganze Reihe anderer Faktoren zu *psychischen Veränderungen*, insbesondere depressiven Verstimmungen und Angstzuständen disponieren können. Zu diesen gehören u. a. der mehr oder weniger markante Verlust an Weiblichkeit und Attraktivität, desgleichen der Verlust einer Sinngebung im Familienverband, wenn die Erziehungsaufgaben beendet sind und die Kinder das Haus verlassen haben („Leeres-Nest-Syndrom"), ferner ein Mangel an partnerschaftlicher Wärme und Zugeneigtheit durch den beruflich vielleicht überlasteten und gleichfalls durch eine kritische Lebensphase gehenden Ehemann. In summa: Es kristallisiert sich eine Gemütslage heraus, die zu besagen scheint, das Leben sei nun praktisch vorüber und böte keine neuen Dimensionen, Aufgaben und Möglichkeiten mehr. Jede Frau wird diese Erfahrungen anders und auf ihre individuelle Weise verarbeiten, wobei ihre psychische Ausgangslage, der Gesundheitszustand, das Ausmaß etwaiger klimakterischer Beschwerden, aber auch die Einstellung des Ehemanns, der Bildungsgrad, der soziale Status sowie die Beanspruchung und der Erfolg im Beruf eine Rolle spielen.

Neben einer Reihe von organischen Beschwerden, die in ihrer Pathogenese recht gut erfaßbar sind, bringt das Klimakterium für viele Frauen Veränderungen mit sich, bei denen es wesentlich schwieriger ist, zu entscheiden, ob es sich auch hier – wie bei den Hitzewallungen – um die Folgen des Östrogenentzugs oder um Manifestationen der psychischen Veränderungen handelt, die viele Frauen im 5. und 6. Lebensjahrzehnt – einer Involutionsphase – durchmachen (181).

Welche Beschwerden und Symptome psychischer Art findet man bei klimakterischen und postmenopausalen Frauen? Im Vordergrund des Beschwerdebildes stehen Nervosität und Angst, die sich als gesteigerte Erregbarkeit, Rastlosigkeit, Ungewißheit und Sorge um die eigene Persönlichkeit und das nahende Alter äußern. Dazu kommt oft eine gesteigerte Reizbarkeit, d. h. ein übermäßiges Reagieren auf an sich geringfügige Ursachen, und eine Unfähigkeit, auf Forderungen des täglichen Lebens rational und angemessen wie in jüngeren Jahren zu reagieren. Die wesentlichsten Klagen beziehen sich jedoch auf depressive Verstimmungen, die sich als Episoden von Traurigkeit, Schwierigkeiten beim Treffen von Entscheidungen, eine psychomotorische Verlangsamung, verminderte Libido und eine allgemeine emotionale Abstumpfung manifestieren können. Zu dem Gesamtbild gehören auch Schlafstörungen und eine gesteigerte Ermüdbarkeit. Dabei ist allerdings noch umstritten, in welchem Maße es sich bei diesen Symptomen um eigentliche Altersfolgen, Auswirkungen des Östrogenentzugs, Folgen von Änderungen im psychosozialen Umfeld oder um Sekundärfolgen der nächtlichen Schweißausbrüche handelt. Daraus folgt, daß

- der allgemeine Alterungsprozeß,
- der Östrogenentzug und
- soziale und umweltsbedingte Faktoren

bei der Genese psychischer Störungen im Klimakterium und der Postmenopause berücksichtigt werden müssen.

Bereits zu einer Zeit, in der über die funktionelle Verknüpfung von Endokrinium, dem Zentralnervensystem und psychischen Vorgängen noch nicht viel bekannt war, nahm

man an, daß gewisse psychiatrische Krankheitsbilder eine endokrine Ursache hätten, und gewisse psychische Störungen bei Patienten mit Endokrinopathien durch hormonale Effekte auf das Zentralnervensystem verursacht würden.

Auch wenn es viele Hinweise dafür gibt, daß ein Zusammenhang zwischen Östrogenen und Katecholaminen sowie zwischen Katecholaminen und psychischen Störungen besteht (s. S. 153), so bleibt doch die Frage nach einer eindeutigen Verbindung zwischen einem Östrogenmangel und depressiven Verstimmungen offen, obwohl über einen Zusammenhang zwischen psychischen Symptomen wie Reizbarkeit und Angst und dem Östrogenspiegel berichtet worden ist (49). Dagegen spricht, daß die psychologische Untersuchung postmenopausaler Frauen keine Unterschiede zeigte zwischen solchen, die Östrogene einnahmen, und anderen, die keine Substitution erhielten (180). Man zog daraus den Schluß, daß die Ursache des psychotropen Effekts der Östrogene nicht in einer direkten Einwirkung auf das Zentralnervensystem zu suchen ist, sondern daß es sich um einen Sekundäreffekt handelt, der auf der Beseitigung somatischer und vegetativer Beschwerden beruht.

Dagegen sprechen andere Beobachtungen, durch die ein signifikanter Effekt des Östrogens im Vergleich zum Plazebo belegt wurde (804, 966).

Es scheint jedoch kein Zweifel darüber zu bestehen, daß ein Mangel an Katecholaminen im Zentralnervensystem ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung von Depressionen ist (804). Bezeichnenderweise ist der Serumspiegel der Monoaminoxidase (MAO), einem am Abbau der Katecholamine beteiligten Enzym, nicht nur bei alten Menschen – bei Frauen mehr als bei Männern – erhöht, sondern auch bei Personen, die an Depressionen leiden (475). Darüber hinaus läßt sich die bei depressiven postmenopausalen Frauen bestehende Erhöhung der MAO-Aktivität durch eine Östrogenbehandlung korrigieren (475).

Nicht nur der Stoffwechsel der Katecholamine, sondern auch der der Indolamine ist bei depressiven Frauen verändert. Bei der postmenopausalen Frau ist der Tryptophanspiegel im Serum und auch der Anteil des freien Tryptophans vermindert. Durch eine Behandlung mit Östrogenen läßt sich der Spiegel des freien Tryptophans anheben. Daß Östrogene bei perimenopausalen Depressionen effektiv sind, konnte durch den Nachweis einer direkten Korrelation zwischen dem Östrogenspiegel und dem freien Tryptophan einerseits und der Hamilton Depression Scale Score andererseits belegt werden (45).

Depressionen sind durch eine

- traurig-ängstliche Grundhaltung,
- Hemmung des Denkens und
- Störung zentrifugaler psychischer und psychomotorischer Funktionen

gekennzeichnet (471). Die eigentliche Ursache ist nicht bekannt, doch spielen organische, toxische, endogene, psychogene, psychosoziale und kulturelle Faktoren und Noxen eine Rolle. Depressive Verstimmungen sind Teil vieler somatischer Krankheitsbilder (kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebsleiden, Endokrinopathien, Alkoholismus), können aber auch durch eine Vielzahl organischer und vegetativer Symptome verdeckt werden („larvierte Depression").

Am meisten in Gefahr, eine schwere Depression zu entwickeln, sind weibliche Angehöri-

ge der weißen Rasse, die den oberen sozioökonomischen Schichten entstammen, ledig oder nicht mehr verheiratet und über 45 Jahre alt sind (963). Der Beginn der Erkrankung kann oft nicht genau fixiert werden, da eine lange Prodromalphase bestehen kann.

Die betroffenen Frauen weisen oft eine gewisse Prädisposition auf, die durch Übergewissenhaftigkeit, starres Verhalten, Perfektionismus, mangelndes Anpassungsvermögen und einen Mangel an zwischenmenschlichen Beziehungen gekennzeichnet ist. Dies führt schließlich zur Vereinsamung, zum Mißtrauen gegen sich selbst und die Umwelt und zur Resignation (471). Nach dem 45. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit der für das Involutionsalter typischen depressiven Verstimmungen stark zu und erreicht zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr einen Gipfel (471). Ob es sich um ein für das Klimakterium und die Postmenopause typisches, eigenständiges Krankheitsbild handelt, wird heute bezweifelt, da sich die Symptomatologie nicht von der jüngerer depressiver Frauen unterscheidet (411). Eine genaue Anamnese ergibt dann auch oft, daß bereits vor dem Beginn des Klimakteriums oder dem Eintritt der Menopause Beschwerden bestanden haben, die sich in den Formenkreis depressiver Zustandsbilder einordnen lassen.

Typischerweise beginnen Beschwerden, die die Patientin zum Arzt führen, erst 3 bis 7 Jahre nach dem Eintritt ins Klimakterium bzw. nach der Menopause (471). Charakteristisch ist neben dem Auftreten im Involutionsalter das Fehlen eines Wechsels von manischen und depressiven Phasen. Auch in der Familienanamnese ergibt sich meist kein Anhaltspunkt für eine bipolare Depression.

Die Prodromalphase ist meist durch neurasthenische Beschwerden und Klagen über wechselnde körperliche Erkrankungen gekennzeichnet. In diesem Stadium erwarten die Patientinnen Heilung durch eine somatische Therapie. Die eigentliche Depression, die vorwiegend ängstlich-agitierter Prägung ist, wird oft durch physische oder psychische Traumata ausgelöst. Bei manchen Patientinnen kann ein direkter Übergang in die organische Altersdepression erfolgen (471).

Diagnose: Das wichtigste Ziel des ärztlichen Gesprächs und der Untersuchung ist die Unterscheidung einer „klimakterischen" Depression von einer endogenen oder manisch-depressiven Depression bzw. anderen depressiven Zustandsbildern, insbesondere im Hinblick auf eine potentielle Suizidgefahr. Neben einer erschöpfenden Anamnese sollte eine so sorgfältige Untersuchung vorgenommen werden, daß alle in Frage kommenden Ursachen erfaßt werden können (266). Dies wird durch gleichzeitig bestehende, organische Erkrankungen oft recht erschwert. Wichtig ist, daß depressive Verstimmungen auch durch Medikamente verschiedener Art ausgelöst werden können. Die Pharmakokinetik vieler Medikamente, und damit auch das Spektrum möglicher Nebenwirkungen, verändert sich mit zunehmendem Alter. Es muß deshalb genau recherchiert werden, welche Medikamente in den letzten Monaten eingenommen worden sind.

Als organische Ursachen für einen Leistungsabfall kommen eine Anämie, ein Hypothyreoidismus sowie eine Unterfunktion der Nebennierenrinde in Betracht. Zum Ausschluß eines kardiovaskulären Problems sollte ein Elektrokardiogramm angefertigt werden. Vor allem bei älteren Frauen sollte eine neurologische und psychiatrische Untersuchung veranlaßt werden, um eine organisch bedingte Depression ausschließen zu können. Der Dexamethasontest, der zur Unterscheidung einer schweren, unipolaren Depression von einer bipolaren Depression eingesetzt wird, ergibt keine Resultate, die für die depressive Verstimmung der Frau im Klimakterium typisch wären (411, 266).

Therapie: Depressive Verstimmungen im Klimakterium sind prinzipiell einer erfolgversprechenden Behandlung zugängig. Die Wahl des geeigneten Mittels hängt von der Schwere des depressiven Zustandsbildes, den koexistierenden Faktoren (z. B. die Notwendigkeit einer Östrogentherapie wegen klimakterischer Beschwerden) und dem sozialen und familiären Umfeld ab. Zur Verfügung stehen

- die Psychotherapie,
- die Pharmakotherapie (Antidepressiva, Östrogene) und
- eine Kombination beider.

Leichte Depressionen bedürfen oft nicht mehr als des ärztlichen Gesprächs oder einer kurzzeitigen Psychotherapie und Festigung des sozialen und familiären Umfelds (170). *Schwere Depressionen* mit psychischen und physischen Störungen erfordern dagegen in der Regel eine Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie. *Hier ist die Zusammenarbeit mit einem Psychiater unerläßlich.* Sofern die Depression nicht schwerwiegend ist und keine Suizidgefahr besteht, sollte eine stationäre Behandlung vermieden werden, da viele Depressive auf die Atmosphäre eines Krankenhauses ungünstig reagieren.

Bezüglich der Verordnung von *Antidepressiva* muß auf die psychiatrische Fachliteratur verwiesen werden. Wichtig ist, daß vor allem die trizyklischen Antidepressiva erhebliche Nebenwirkungen am Herz-Kreislauf-System haben können. Wegen ihres anticholinergischen Effekts kann es während der Therapie zur Harnverhaltung und Verschlimmerung einer Obstipation oder eines Glaukoms kommen.

Bei älteren postmenopausalen Patientinnen muß unbedingt beachtet werden, daß *wesentlich niedrigere Anfangsdosen* gewählt werden müssen als bei jüngeren Frauen, da es sonst leicht zu gefährlichen Nebenwirkungen kommen kann.

Wie auf S. 153 dargestellt ist, besitzen Östrogene ohne Zweifel eine gewisse psychotrope Wirkung. Dies sollte jedoch nicht dazu verleiten, solche Präparate als echte Antidepressiva einzustufen. Die Wirksamkeit der Östrogene bei der Beseitigung psychischer Störungen im Klimakterium ist auch heute noch umstritten, wenn auch einiges für ihren Nutzeffekt spricht (127). An dem einen Ende der Bewertungsskala stehen Behauptungen, daß Östrogene eine Art Elixier darstellen, das von der Pubertät bis zum Grab Anwendung finden sollte (991); an dem anderen steht die Beobachtung, daß Östrogene auf psychische Störungen wie depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit usw. keinen spezifischen Einfluß haben, sondern nur allgemein „tonisierend“ auf den Organismus wirken (920).

Eine psychometrische Untersuchung an Patientinnen einer gynäkologischen Poliklinik mit der Erlanger Depressionsskala (966) ergab jedoch, daß eine 6monatige Therapie mit 1,25 mg konjugierter Östrogene zu einem Rückgang der depressiven Symptomatik von etwa 30% auf 10% führte. Die Zahl der Frauen ohne jegliche depressive Tendenzen erhöhte sich während der Östrogenbehandlung von etwa 25% auf 50%. Gleichzeitig stieg die Zahl der Frauen ohne jegliche Ängstlichkeit (erfaßt mit der Erlanger Angstskala) von 15% auf 50%. Für die Spezifität dieses Effekts spricht die im Rahmen einer psychometrischen Untersuchung gemachte Beobachtung, daß es während der Einnahme von konjugierten Östrogenen, nicht aber von Clonidin, zur Besserung gewisser psychologischer Parameter kam (311).

Ein Therapieversuch mit Östrogenen ist auch dann gerechtfertigt, wenn sonst keine Östrogenmangelsymptome bestehen, die eine Substitution erfordern würden. Die

Schwere des Krankheitsbildes sollte derart sein, daß zunächst keine intensive Psychotherapie oder Behandlung mit Antidepressiva erforderlich ist. Es gibt für den Einsatz von Östrogenen bei depressiven Verstimmungen keine besonderen therapeutischen Schemata, sondern man orientiert sich an den Dosierungen und Verabreichungsweisen, die sich z. B. für die Beseitigung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen bewährt haben.

Sexualität

Die *Sexualität* ist eine Dimension des menschlichen Daseins, in der eine Frau oder ein Mann die geschlechtliche Rolle und Identifizierung verwirklichen kann, indem die eigenen Emotionen und Bedürfnisse wie auch die Körperlichkeit mit einem anderen Individuum geteilt werden. Der Sexualakt ist dabei ein wichtiger Teil, nicht aber die Sexualität schlechthin. In entsprechender Weise ist die Fortpflanzung ein Aspekt und ein Teil der Sexualität, nicht aber ihr ausschließliches Ziel. Als eine Grundeigenschaft des Menschen sollte die Sexualität einem von der Entwicklung der eigenen Persönlichkeit, der Körperlichkeit und dem sozialen Umfeld geprägten Wandel ausgesetzt sein. Endpunkt dieser Entwicklung sollte die Fähigkeit sein, in einer den verschiedenen Lebensphasen angemessenen Weise zwischenmenschliche Bande zu knüpfen, zu festigen und zu erhalten, dem eigenen Dasein und dem eines anderen neue Dimensionen zu eröffnen und Freude, Liebe und Leidenschaft zu empfinden und zu entfachen.

Über die Auswirkungen des Klimakteriums auf die Sexualität im speziellen und als Teil des Alterungsprozesses im allgemeinen ist bei der Frau viel weniger bekannt als beim Mann. Das Selbstbild der Frau hinsichtlich ihrer Sexualität wird in den Wechseljahren zum einen von den physiologischen, psychologischen und soziokulturellen Veränderungen und Lebensumständen geprägt, zum anderen von den altersbedingten Störungen beim Partner, die meist neurovaskulärer Natur sind. Dabei befindet sich die klimakterische oder postmenopausale Frau oft in einem Rollenzwist, denn sie ist gegebenenfalls zu einer Zeit, in der ihre prekäre Situation die Bewältigung vieler Aufgaben erschwert, gleichzeitig in einem Tochterverhältnis, ist Mutter, Ehefrau, und versucht unter Umständen neben ihrer Aufgabe als Hausfrau einen Beruf auszufüllen (823). Dazu kommt, daß sich die verwitwete, geschiedene oder auch nie verheiratet gewesene Frau in einem altersmäßig abgegrenzten Umfeld befindet, in dem für diejenige, die über keine langwährenden Bindungen verfügt, nur wenige potentielle Partner zur Verfügung stehen, um ihre sexuellen Bedürfnisse zu erfüllen. *Sexuelle Dysfunktionen* können bei beiden Geschlechtern in jedem Alter auftreten, doch scheint die Häufigkeit bei alternden Menschen größer zu sein als bei jüngeren, z. B. Erektionsprobleme beim Mann und Dyspareunie bei der Frau. Derartige Funktionsstörungen sollten in der Beratungspraxis nicht a priori als Folge altersbedingter physiologischer Veränderungen angesehen werden, bevor nicht eine gründliche Sexualanamnese erhoben worden ist. Wenn die Intensität der sexuellen Erfahrung in jungen Jahren hoch war, so bleibt diese meist auch im höheren Lebensalter erhalten, wobei die Häufigkeit der sexuellen Beziehung nicht als einziger Maßstab genommen werden sollte. Vielmehr scheint der Wunsch nach orgiastischer Erfahrung eine starke Motivation darzustellen (924). Sexuelle Funktionsstörungen kommen meist nicht bei beiden Partnern gleichzeitig vor, sondern das Mißverhältnis zwischen dem Wunsch und Drang des einen Partners und einer Abwehrhaltung des anderen schafft erst die

partnerschaftlichen Probleme. Eine solche Situation entwickelt sich leicht, wenn ein vielleicht wesentlich älterer Mann die sexuellen Erwartungen einer vitalen, postmenopausalen Frau nicht erfüllen kann, oder Schmerzen und Mißempfindungen beim Geschlechtsverkehr eine Frau dazu bewegen, sich dem Partner entweder zu versagen oder den Sexualakt in einer Weise zu vollziehen, die es einem sensiblen Partner offensichtlich macht, daß dabei weder Erfüllung noch Befriedigung empfunden wird. Das Ausmaß der Folgeerscheinungen hängt in einer solchen Situation davon ab, in welchem Maße das Sexualleben für beide Partner vorher Erfüllung und Zufriedenheit gebracht hat. Wenn ein oder beide Partner die sexuellen Störungen pauschal auf das Alter oder altersbedingte, körperliche Veränderungen zurückzuführen versuchen, so wird auf diese Weise oft ein Ausweg aus einer schon früher nicht zufriedenstellenden Situation gesucht.

Wenn auch kein Zweifel besteht, daß die Sexualität der Frau mit zunehmendem Alter einen gewissen Wandel durchmacht, so bestehen doch außerordentlich große individuelle Unterschiede, die eine pauschale Beurteilung erschweren. Unbestritten ist, daß die Sexualität der Frau ihre stärkste Ausprägung zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erfährt, um dann auf einem etwa gleichbleibenden Niveau zu bleiben und schließlich in der Postmenopause abzunehmen. Aus den Ergebnissen einer Untersuchung (160) geht hervor, daß 87,5 % der verheirateten und 37 % der unverheirateten Frauen im 50. Lebensjahr mindestens einmal pro Woche Geschlechtsverkehr ausüben. Dieser Prozentsatz sinkt bei 60jährigen, verheirateten Frauen auf 70 %, und nach weiteren 5 Jahren auf 50 % ab. Dabei darf unterstellt werden, daß die Kohabitationshäufigkeit mehr vom Ehemann als der Frau beeinflußt wird (473), denn die sexuelle Appetenz scheint z. B. bei 60jährigen Frauen geringer als bei gleichaltrigen Männern zu sein (705). Wichtig für die Beratungspraxis, insbesondere in Hinsicht auf eine Östrogensubstitution, ist die Tatsache, daß eine ausreichende Stimulierung auch bei einer altersgemäßen Involution der weiblichen Sexualorgane zu einer vollen, orgiastischen Reaktion führen kann, vor allem, wenn der Geschlechtsverkehr regelmäßig stattfindet (589). Wenn also eine Östrogentherapie auch ohne Zweifel durch eine Verbesserung der Durchblutung, der Lubrifikation und des Aufbaues der Vaginalmukosa die Kohabitation lustvoller machen kann, so ist sie keine Voraussetzung für die Fähigkeit, einen Orgasmus zu erleben.

Die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs hängt bei postmenopausalen Frauen nicht nur vom Alter (s. o.), sondern auch von der Dauer der ehelichen Beziehung ab. So geben Kinsey u. Mitarb. an (473), daß die Häufigkeit von 2,8 Kohabitationen pro Woche bei 20jährigen im 1. bis 2. Ehejahr auf 1,5/Woche bei 40jährigen und auf 0,6/Woche bei 60jährigen absinkt. Für das abnehmende Interesse an der geschlechtlichen Beziehung machen postmenopausale Frauen meist den Partner und die durch ihn verursachte Monotonie beim Sexualakt verantwortlich (704). Bemerkenswert ist, daß diese Meinung offenbar von vielen der betroffenen Männer geteilt wird.

Wie bereits aus der Beobachtung zu ersehen war, daß auch Frauen mit einem eindeutigen Östrogendefizit orgasmusfähig sein können (589), hat der Abfall der Östrogenproduktion im Klimakterium keine direkten Folgen für die Libido und das Sexualverhalten, wenn man die Auswirkungen einer atrophischen Kolpitis zunächst einmal ausklammert. Wenn dies der Fall wäre, käme es im Klimakterium häufiger und ohne Vorwarnung zur Frigidität als dies die Erfahrung zeigt. Zeigt sich bei einer bisher sexuell ausgefüllten Frau im Klimakterium eine plötzliche Abnahme des sexuellen Verlangens, so dürfte der Verlust der Libido meist Teil eines ganzen Beschwerdekomplexes sein, der zum einen durch

die Lebensumstände, das Ausmaß klimakterischer Beschwerden, insbesondere von Atrophisierungserscheinungen am Genitale, zum anderen durch eine allgemeine Antriebs- und Leistungsschwäche geprägt ist.

Der Orgasmus wird allerdings in der Postmenopause nicht mehr so schnell erreicht wie in jüngeren Jahren. Da dies der sexuellen Befriedigung nicht abträglich sein muß, wird es offenbar von vielen Frauen akzeptiert.

Die Qualität des Sexuallebens in der Postmenopause wird weitgehend vom Selbstbild und Selbstverständnis der Frau bestimmt. Setzt sie das Ende der Fortpflanzungsfähigkeit mit dem Ende der Sexualität gleich oder betrachtet sie die Menopause als Vorboten des Lebensendes, so kann man erwarten, daß sich die Wechseljahre insgesamt gesehen ungünstig auf die Sexualität auswirken werden. Es wird vielfach die Meinung vertreten, daß es viele Frauen als eine Art Befreiung auffassen, wenn sie die Menopause erlebt haben und damit nicht mehr schwanger werden können. Die klinische Erfahrung lehrt, daß manche Frauen im Klimakterium und auch in der ersten Zeit nach der Menopause eine Furcht vor einer Schwangerschaft haben, die außerhalb jeder Realität steht und durchaus neurotische Züge tragen kann. Wenn auch nicht bestritten werden soll, daß der Wegfall des Schwangerschaftsrisikos dem Sexualleben mancher Frauen zuträglich sein mag, ist jedoch in Zweifel gezogen worden, ob diesem Faktor große Bedeutung zukommt (924). Die aus der Sexualität gewonnene Befriedigung scheint bei postmenopausalen Frauen, die einem höheren sozioökonomischen Stratum entstammen, größer zu sein als bei Frauen aus weniger bemittelten Schichten, obwohl sich bei beiden Gruppen keine Unterschiede in der Kohabitationsfrequenz aufzeigen ließen (925). Bisher nicht geübte Sexualpraktiken, z. B. orogenitaler Verkehr oder die Masturbation bei partnerlosen Frauen, scheinen im Klimakterium zuzunehmen (317). Die gleiche Quelle belegt auch die Zunahme von homosexueller Aktivität bei unverheirateten Frauen dieses Alters.

Es wäre völlig unrealistisch, die Bedeutung körperlicher Veränderungen im Klimakterium für die Sexualität zu unterschätzen. So wird die neurovaskuläre Reaktion auf sexuelle Stimulierung bei der alternden Frau in einer individuell allerdings sehr unterschiedlichen Weise durch neurologische oder arteriosklerotische Veränderungen vermindert. Als Pendant zur Erektionsschwäche des Mannes geht die perivaginale Kongestion zurück, die über eine Transsudation die Lubrifikation der Schleimhaut von Vulva und Vagina bewirkt. Dies hat zur Folge, daß vor allem die Schleimhaut des Introitus vaginae während des Koitus trocken und wenig gleitfähig ist, und der Sexualakt als schmerzhaft und unangenehm empfunden wird. Zur Dyspareunie trägt auch die atrophische Kolpitis bei (s. S. 182), über deren Folgen schon viele prämenopausale Frauen klagen, obwohl die Häufigkeit von Beschwerden beim Sexualakt auch erst um das 60. Lebensjahr ein Maximum erreicht. Frauen dieses Alters klagen doppelt so häufig über Dyspareunie wie 40jährige (823).

Die *atrophische Kolpitis* der postmenopausalen Frau ist ohne Zweifel eine Folge des Östrogenmangels (s. S. 177). Die Dyspareunie wird dabei nicht nur durch die dünner, empfindlicher und verletzlicher gewordene Schleimhaut verursacht, sondern auch durch die gleichzeitige Verengung und Verkürzung sowie den Elastizitätsverlust der Vagina. Diese Veränderungen und die unzureichende Lubrifikation können die Immissio penis vor allem dann schwierig und schmerzhaft machen, wenn der Partner Schwierigkeiten hat, eine ausreichende Erektion aufrechtzuerhalten. Therapeutisch haben sich bei der atrophischen Kolpitis die Östrogene in der Form von Vaginalcremes und -ovula als

auch bei systemischer Anwendung bewährt (589), nur wird die Anwendung oft viel zu spät begonnen und oft auch wieder zu überstürzt abgesetzt, wenn einmal ein gewisser Erfolg zu verspüren gewesen ist. Der Beweggrund für eine solche Verhaltensweise ist oft in einer irrationalen Karzinophobie der Patientin begründet, die gegebenenfalls durch die auf dem Beipackzettel enthaltene Information noch bestärkt wird. Auch die Unsicherheit des Arztes in bezug auf das Risiko eines Mamma- oder Korpuskarzinoms bei Anwendung von Östrogenen kann dazu beitragen, daß eine notwendige und erfolgversprechende Therapie nicht konsequent angewendet wird.

Die Effektivität einer Östrogentherapie läßt sich anhand verschiedener Parameter objektivieren (825). Bei einer Gruppe von Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren, die 3 Monate bis 12 Jahre lang keine Östrogene eingenommen hatten, wurde die vaginale Durchblutung, die vaginale Transsudation, der pH und das transvaginale Spannungspotential vor der Verabreichung konjugierter Östrogene (0,625 mg bis 1,25 mg täglich vom 1. bis 25. Tag des Monats) und nach einer Therapiedauer von 1, 3 und 6 Monaten untersucht. Es ergab sich, daß die vaginale Durchblutung um durchschnittlich 30 % anstieg, die Transsudation zunahm, und eine Normalisierung des pH zu verzeichnen war. Nach 30 Tagen war der Effekt am deutlichsten nachweisbar, blieb aber bei der Weiterführung der Therapie eindeutig erhalten, wenn auch auf einem etwas niedrigeren Niveau. Wurde die Behandlung beendet, stellt sich jedoch bald wieder der alte Zustand ein.

Wenn also Östrogene die sexuelle Erlebnisfähigkeit durch Beseitigung von atrophischen Veränderungen am Genitale und störender neurovaskulärer Symptome verbessern können, so haben sie ohne Zweifel *keinen direkten stimulierenden Effekt auf die Libido* (334). Dies kann allerdings durch die Zugabe eines *Androgens* erreicht werden (334, 219). Empfohlen werden entweder injizierbare Testosterondepotpräparate, Testosteronsuppositorien oder oral wirksame Androgene wie Mesterolon (s. S. 64). Da bei Anwendung dieser Androgenpräparate die Möglichkeit androgenetischer oder Virilisierungserscheinungen nicht ausgeschlossen werden kann, sollten die Vor- und Nachteile der Therapie mit der Patientin besprochen werden. Diese Bedenken gelten weniger für das schwach wirksame Androgen DHEA, das unter der Bezeichnung Prasteronönanthat in Kombination mit einem Östrogen als Depotpräparat zur Verfügung steht.

Wenn auch die Beseitigung von Hitzewallungen durch die Gabe eines reinen Gestagens, z. B. Medroxyprogesteronacetat, in hohen Dosen möglich und unter gewissen Voraussetzungen erforderlich ist, so muß man sich doch darüber im klaren sein, *daß ein Gestagen weder eine Dyspareunie beseitigen noch die Libido steigern kann.* Ob die heute propagierte Zweiphasentherapie mit Östrogenen und Gestagenen (s. S. 68) hinsichtlich der Atrophieerscheinungen und der Lubrifikation anders einzuschätzen ist als eine reine Östrogentherapie, ist zu bezweifeln, auch wennes zur Zeit noch nicht ausreichend belegt ist. Es fehlen auch Erfahrungen über die Kombination einer solchen Zweiphasentherapie mit einem Androgen. In welcher Dosierung und Verabreichungsweise ein Androgen bei der klimakterischen oder postmenopausalen Frau auch angewandt wird, so sollte die Indikation bei androgenetisch stigmatisierten Frauen besonders streng gestellt werden. Auf die Möglichkeitvon Nebenwirkungen, nämlich Akne, verstärktem Haarwuchs an den Prädilektionsstellen sowie Virilisierungserscheinungen (Klitorishypertrophie, Vertiefung der Stimme), muß eindeutig hingewiesen werden. Die Therapie sollte deshalb engmaschig überwacht werden.

Es sei betont, daß das Ausstellen eines Rezeptes für ein Östrogen und gegebenenfalls ein Androgen keinen Ersatz für die Erhebung einer Sexualanamnese und für eine Sexualberatung darstellt. Liegt unter anderem ein partnerschaftliches Problem wegen einer Potenzschwäche des Ehemannes vor, so kann eine Steigerung der Libido der Frau durch Androgene ohne eine begleitende Beratung und Behandlung des Partners verheerende Folgen haben.

Psychologische Probleme: Viele sexuelle Störungen beruhen auf psychologischen Problemen, die meist die Folge einer fehlenden oder mangelhaften Kommunikation zwischen den Partnern sind. Dem sozioökonomischen Status und dem Bildungsgrad kommt hierbei eine wichtige Rolle zu (967). Frauen mit einem höheren IQ erwarten von ihrem Gynäkologen wesentlich häufiger eine Beratung über sexuelle Probleme als solche mit einem niedrigeren IQ, und die Sexualität spielt in ihrem Leben eine größere Rolle. Dabei bedürfen gerade Frauen aus den unteren sozioökonomischen Schichten der Beratung in sexuellen Fragen, da das oft unbefriedigende Sexualleben eine Abneigung gegenüber der Sexualsphäre herbeigeführt hat.

Extrovertierte postmenopausale Frauen sind mit ihrem Sexualleben häufiger zufrieden (34 %) als introvertierte (16 %) (967). Dementsprechend suchen emotional labile Frauen häufiger (38 %) den Gynäkologen zur Sexualberatung auf als stabile (20 %). Gewohnheit und Monotonie können auch bei den sexuellen Beziehungen einen abstumpfenden und abtötenden Einfluß haben. Den meisten Menschen dürfte dabei die Einsicht und Fähigkeit fehlen, eine solche Verarmung des Sexuallebens zu erkennen und, sollte dies doch der Fall sein, das Problem in einer wirkungsvollen Weise anzusprechen. In einer Lebensphase, die zunehmend weniger Perspektiven für die persönliche Entfaltung bietet, dürfte es für alternde Menschen recht schwierig sein, diese Einsicht zu gewinnen, da der Zugang zur eigentlichen Problematik oft durch gesundheitlichen oder sozialen Streß verstellt sein kann. So sorgt sich die Frau dieser Altersklasse mehr als in jungen Jahren, ob sie, wie viele ihrer Altersgenossinnen, am Brustkrebs erkranken wird, während den Mann Harnwegs- und Prostataprobleme beschäftigen. Dazu kommt die Sorge, einen Herzinfarkt zu erleiden, die manchen davon abhält, die Kohabitation auszuüben, um den damit verbundenen physischen Streß zu vermeiden. Hier sollte es das Ziel der Beratung sein, die Patientin davon zu überzeugen, nicht jede kleine körperliche Veränderung und Bagatellbeschwerde überzubewerten. Wenn einer der Partner tatsächlich einen Myokardinfarkt erlitten hat oder an einer ischämischen Herzerkrankung leidet, so sollte der Sexualberater unter Umständen alternative Praktiken empfehlen, die dem Paar akzeptabel erscheinen, eine adäquate Befriedigung für beide gewähren und dabei die gefürchtete körperliche Anstrengung vermeiden.

Im häuslichen Bereich findet sich die klimakterische oder postmenopausale Frau mit einer Situation konfrontiert, die man zutreffenderweise als „empty nest-Syndrom" (d. h. Syndrom des leeren Nestes) bezeichnet: Die Erziehungsaufgaben sind abgeschlossen, die Kinder haben das Haus verlassen und bedürfen keiner Fürsorge und Führung mehr. Relativ spät im Leben eine neue Sinngebung im Beruf oder im Rahmen einer anderen Aufgabe oder Tätigkeit zu finden, ist für viele Menschen recht schwierig. Aus diesem Grunde ist es gerade für diese Frauen wichtig, daß die partnerschaftliche Bindung durch eine *neue Betonung der Sexualität gefestigt wird.* In der Wirklichkeit sieht es allerdings oft so aus, daß die Frau ihrem Partner die Verödung des Sexuallebens zur Last legt und des Glaubens ist, es sei seine Sache, neue Initiativen zu ergreifen. Bei dieser Betrachtungs-

weise wird übersehen, daß in dieser Lebensphase mehr noch als früher der sexuelle Stimulus nicht von einem Partner allein ausgehen kann. Soll das Sexualleben aufrechterhalten werden oder einen neuen Anfang finden, so müssen Initiative und Reaktion, Forderung und Entgegenkommen durch beide eine untrennbare Einheit bilden. Als Alarmzeichen muß gewertet werden, wenn einer der Partner plötzlich alles Interesse am Sexualleben verliert, eine Frau anorgasmisch, der Mann anerektil wird. In einem solchen Fall handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um *das Symptom einer Depression,* die psychiatrischer Hilfe bedarf.

Wenn eine Frau allein oder auch mit ihrem Mann ärztliche Hilfe sucht, da das sexuelle Bedürfnis verlorengegangen ist oder verlorenzugehen droht, muß ihnen vermittelt werden, wie die Realität zunächst akzeptiert werden kann oder muß, und daß sich Störungen des Sexuallebens oft verflüchtigen, wenn die Partner die Grundlage für einen neuen Dialog gefunden haben.

Nicht nur die Scheidung oder der Tod des Mannes können der alternden Frau die Möglichkeit zum sexuellen Erleben nehmen. Lange oder zunehmend länger werdende Episoden von Abstinenz können das Vertrauen in die eigenen sexuellen Fähigkeiten soweit vermindern, daß schließlich die Sexualität vollständig verneint wird.

Vielen Witwen oder geschiedenen Frauen von über 50 Jahren bleibt wegen des Mangels an altersmäßig passenden Sexualpartnern kein anderer Ausweg, um das Problem der sexuellen Vereinsamung zu lösen. Für den gleichaltrigen Mann stellt sich das Problem einfacher dar, da es die öffentliche Meinung durchaus akzeptiert, wenn ein Mann sexuelle Beziehungen zu einer viel jüngeren Frau aufnimmt.

Auch aus der täglichen Lebensführung erwachsende Probleme können das Interesse an der Sexualität und deren Verwirklichung zum Erlahmen bringen, z. B. durch mangelnde körperliche Aktivität, überreichliche Nahrungsaufnahme und Alkoholabusus (823).

Gesundheitliche Probleme: Bei nahezu jeder zweiten Frau liegen in der Postmenopause *gesundheitliche Störungen* vor, die mit der Sexualsphäre direkt nichts zu tun haben, dem Sexualleben jedoch abträglich sein können. In manchen Fällen ist die neurovaskuläre Reaktionsbereitschaft direkt gestört, in anderen wird die Bereitschaft zur Ausübung des Sexualakts durch entstellende Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes, z. B. durch eine Psoriasis oder ausgedehnte Ekzeme kompromittiert. Gelenk- und Muskelschmerzen bei rheumatoider Arthritis, Osteoporose oder ein Bandscheibenvorfall und Bewegungseinschränkungen bei Arthrosen können den Geschlechtsverkehr behindern und schmerzhaft gestalten. Chronische Erkrankungen, z. B. eine Tuberkulose, schwere Anämien, neoplastische Erkrankungen oder dialysepflichtige Nierenleiden können das Allgemeinbefinden so stark reduzieren, daß die physische Leistungsfähigkeit gerade noch für die normale Lebensführung ausreicht. Ein besonderes Problem stellt der Diabetes mellitus dar, da Begleiterscheinungen wie Erektionsprobleme beim Mann und Störungen der Klitorisreaktion und Lubrifikation bei der Frau oft auch nach einer guten Einstellung der Stoffwechsellage nicht wie bei jüngeren zurückgehen. Sexuelle Funktionsstörungen können auch nach einer Nierentransplantation auftreten, wenn bei dem Eingriff die vegetative Innervation im Bereich des Beckens in Mitleidenschaft gezogen worden ist.

Auch Infektionen im Genitalbereich, d. h. Kolpitiden und Vulvitiden, können den Geschlechtsverkehr unangenehm und schmerzhaft machen. Neben einer spezifischen The-

rapie bei Infektionen mit Candida albicans, Trichomonas vaginalis und Chlamydia trachomatis kommt der Lokalbehandlung mit Östrogenen zur Wiederherstellung eines normalen pH-Wertes und einer normalen Vaginalflora besondere Bedeutung zu. Sowohl die orale als auch die lokale Anwendung von Östrogenen hat sich bei Urethritis, Trigonitis und Zystitis bewährt. Weniger zufriedenstellend ist das Ergebnis einer Östrogentherapie beim Lichen sclerosus et atrophicans vulvae (Kraurosis), der zu hochgradiger Dyspareunie führen kann. Hier kommt, sofern eine maligne Entartung ausgeschlossen werden kann, neben einer Unterspritzung der Läsionen mit Kortikoiden die Anwendung einer 2%igen Testosteronsalbe in Betracht. Weitaus problematischer sind die für das Sexualleben erwachsenden Folgen bei der operativen, strahlungstherapeutischen oder kombinierten Behandlung eines Zervixkarzinoms. In der Regel kommt es zu einer erheblichen Verkürzung und Verengung der Vagina, und einer Verminderung der Transsudation auf sexuelle Reize hin. Oft hat dies eine so hochgradige Dyspareunie zur Folge, daß dem verunsicherten Paar nur die Abstinenz als Ausweg bleibt, wenn kein fachlicher Rat gegeben wird. Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs vor dem operativen oder strahlentherapeutischen Eingriff sollten also auch die Folgen für das Sexualleben besprochen werden, und zwar in Gegenwart des Partners. Dabei müssen etwa geäußerte Bedenken, daß die Krankheit ansteckend sei oder durch den Geschlechtsverkehr die Heilungsaussichten vermindert würden, zerstreut werden.

Wenn Östrogene nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind, kann die Trockenheit der Schleimhäute durch ein geeignetes Gleitmittel, z. B. Femilind, gemildert werden. Eine angemessene präoperative Beratung und postoperative Führung ist vor allem bei der Vulvektomie erforderlich, da bei diesem Eingriff besonders viel Gewebe entfernt werden muß, das reich an sensorischen Nervenendigungen ist, und weil das Ausmaß der Entstellung dem Laien viel größer erscheint als z. B. bei einer Hysterektomie. Sinngemäß gilt das gleiche für das Mammakarzinom, weil das Ergebnis einer Ablatio mammae, eventuell kompliziert durch ein Armödem, eine niederschmetternde Wirkung auf die Betroffene haben kann. Da bei einem Mammakarzinom keine Östrogene gegeben werden sollten, erweist sich die Beseitigung einer Colpitis atrophicans als Ursache einer Dyspareunie als schwierig.

Vielen gynäkologischen Operateuren dürfte es nicht bewußt sein, daß durch die Wegnahme von Gewebe und die resultierende Vernarbung die Sensibilität auf sexuelle Stimuli vermindert werden kann. Durch die Schaffung eines zu engen Introitus können für den Partner Probleme geschaffen werden, die wiederum eine Dyspareunie zur Folge haben können (317). Nicht nur gynäkologische, sondern auch andere operative Eingriffe werden von manchen Patienten als Ursache sexueller Funktionsstörungen angesehen, wenn vor dem Eingriff nicht eine ausführliche Aufklärung erfolgte, insbesondere auch in bezug auf die Vita sexualis.

Einwirkung von Arzneimitteln: Oft übersehen wird die Auswirkung einer medikamentösen Therapie auf das Sexualleben (823). So können Anticholinergika, Adrenergika und ß-Blocker, vor allem bei gleichzeitigem Gebrauch von Narkotika, Sedativa und Alkohol, durch eine Verminderung der Transsudation und Libido bei der Frau und einer Hemmung der Erektion beim Mann sexuelle Funktionsstörungen verursachen. Dies trifft auch auf Phenothiazinderivate und MAO-Hemmer zu. Übermäßiger Alkoholgenuß kann die sexuelle neurovaskuläre Reaktion, d. h. bei der Frau die Lubrifikation und beim Mann die Erektion, behindern (317, 460) und den Testosteronspiegel herabsetzen.

Behandlung des klimakterischen Syndroms

Diagnostik

Die *Diagnose* eines klimakterischen Syndroms, bzw. von Folgen oder Begleiterscheinungen der Postmenopause kann oft schon während der Erhebung der Anamnese gestellt werden, wenn eine Frau über 40 Jahre alt ist und über die typischen vasomotorischen, organischen und psychovegetativen Beschwerden klagt. Dabei muß beachtet werden, daß es in jedem Abschnitt der reproduktiven Lebensphase der Frau zum irreversiblen Erlöschen der Ovarialfunktion kommen kann. In einem solchen Fall spricht man vom Climacterium praecox, das eingehender auf S. 139 beschrieben wird.

Die *Differentialdiagnose* des klimakterischen Syndroms bereitet meist keine wesentlichen Probleme, doch sollte man einen Hyperthyreoidismus, Gefäßleiden, Hochdruck und psychische Alterationen in Betracht ziehen.

Anamnese

Bei der Erhebung der Anamnese sollte man vor allem den folgenden Punkten Beachtung schenken:

- Dauer, Stärke und Zeitpunkt der letzten menstruellen Blutung (spontan, induziert?),
- Menstruationszyklus (Intervall, Regelmäßigkeit),
- jetziges oder früheres Menstruationsverhalten (Stärke, Dauer, Schmerzen),
- Zwischen-, Vor-, Nach- und Kontaktblutungen,
- Einnahme von Hormonen zur Zyklusregulierung oder Behandlung klimakterischer Beschwerden; Anwendung von östrogenhaltigen Kosmetika (244),
- kontrazeptive Maßnahmen bzw. Bedarf für solche Maßnahmen,
- Schwangerschaften (Parität, Verlauf, Komplikationen),
- prämenstruelle Beschwerden,
- Mastopathie, Mastodynie,
- Vita sexualis, Dyspareunie, Libido,
- Harninkontinenz, Senkungserscheinungen und -beschwerden,
- Darmtätigkeit,
- Kolpitiden, Vulvitiden, Pruritus,
- andere gynäkologische Erkrankungen, z. B. Myome, Endometriose, Ovarialzysten oder -tumoren,
- gynäkologische Karzinome,
- Ergebnis bisheriger Vorsorgeuntersuchungen,
- gynäkologische Operationen,
- vasomotorische Symptome (Dauer, Häufigkeit, Schwere, s. Tab. 14; Abb. 37),

- Gemütsprobleme, depressive Verstimmungen (wenn ja: früher schon gehäuft prämenstruell?),
- Gewichtsveränderungen, diätetische Gewohnheiten,
- Familienanamnese (Osteoporose),
- Rücken-, Kreuz- und Gelenkschmerzen, Abnahme der Körpergröße (bezogen auf die obere Körperhälfte), Kyphose („Witwenbuckel"),
- Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, Kaffee- und Teekonsum, Einnahme von Medikamenten,
- Allgemeinerkrankungen: Ödeme, Gicht, Hochdruck, ischämische Herz-Kreislauf-Leiden, Diabetes mellitus, Arthritis, rheumatische Erkrankungen, Hyperlipidämien, chronische Leberleiden, Cholezystopathien, nichtgynäkologische Neoplasien.

Untersuchung

Die körperliche Untersuchung sollte, insbesondere vor einer eventuellen Verordnung von Sexualhormonen, folgende Punkte umfassen:

- Blutdruck,
- gynäkologische Untersuchung, einschließlich der Mammae,
- Zytotest, Test auf okkultes Blut im Stuhl, je nach den Umständen Mammographie,
- Abtastung der Schilddrüse,
  Gewicht, Körpergröße (evtl. im Vergleich zur Spannweite), Habitus,
- Untersuchung des Urins auf Eiweiß, Blut.

Untersuchungen des Fett- oder Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnungsfaktoren, des Herz-Kreislauf-Systems oder anderer Parameter (z. B. Calciumspiegel) werden nur dann durchgeführt, wenn sich bei der Erhebung der Anamnese oder bei der gynäkologischen Untersuchung entsprechende Anhaltspunkte ergeben.

Bei der Untersuchung wird man unter Umständen eine typische Hitzewallung beobachten können, die sich über den Thorax, die Halspartien bis in das Gesicht erstrecken kann. Der Befund im Genitalbereich spiegelt das Ausmaß der noch vorhandenen Östrogenproduktion wider. Nach der Menopause erscheint die Vaginalschleimhaut blaß, läßt die Rugae vermissen, und es mangelt an Elastizität.

Auch bei amenorrhoischen Frauen findet sich oft noch Monate nach der letzten Blutung ein auffallend ausgereiftes Zervikalsekret. In einem solchen Falle ergibt die Menge und Spinnbarkeit des Zervikalsekrets, der positive Farnkrauttest und die Weite des äußeren Muttermundes einen hohen Zervikalindex. Frauen, die diesen Befund aufweisen, bluten meist auf die Verabreichung eines synthetischen Gestagens. Liegt dagegen ein ausgeprägter Östrogenmangel vor, dann erfolgt auf die Gabe eines Gestagens keine Blutung, und die Vaginalmukosa kann Entzündungserscheinungen mit Fluor und petechialen Blutungen aufweisen. In einem solchen Fall ergibt der karyopyknotische Index einen Anteil von weniger als 10% Superfizialzellen, und man findet im Differentialzellbild vorwiegend parabasale und intermediäre Zellen.

Gestagentest

Der Gestagentest stellt eine einfache diagnostische Maßnahme zum Erkennen eines unter Östrogeneinfluß proliferierten Endometriums dar. Kommt es nach einer 10tägigen Einnahme von z. B. 5 mg Norethisteron oder Medroxyprogesteronacetat zu einer Entzugsblutung (2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette), so kann man davon ausgehen, daß ein proliferiertes oder hyperplastisches Endometrium vorliegt, d. h. *daß noch relativ viel Östrogene produziert werden*. Da das Risiko eines Endometriumkarzinoms mit dem Proliferationsgrad des Endometriums und mit der Dauer eines ungehinderten Östrogeneffekts steigt, sollten alle postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus mindestens einmal jährlich einem Gestagentest unterzogen werden, auch wenn bei ihnen keine Blutungen aufgetreten sind. Bezüglich des weiteren Vorgehens unterscheidet man drei Gruppen von Frauen (Abb. **6**):

1. Frauen mit klimakterischen Symptomen, die noch nicht behandelt werden,
2. Frauen, die bereits mit Östrogenen behandelt werden,
3. asymptomatische Frauen.

Bei *symptomatischen Frauen* kann angenommen werden, daß ein Östrogenmangel vorliegt. Deshalb wird der Gestagentest, in Abweichung vom üblichen Vorgehen, nicht allein mit einem Gestagen, sondern in Kombination mit einem Östrogen durchgeführt, z. B. vom 1. bis 25. Kalendertag täglich 2 mg Östradiolvalerat und vom 16. bis 25. Kalendertag 5 mg Norethisteronacetat. Man testet also die Fähigkeit des Endometriums, unter dem gemeinsamen Einfluß der noch gebildeten endogenen und der zur Beseitigung der klimakterischen Symptome erforderlichen exogenen Östrogene in einer Weise zu proliferieren, daß es nach der Einnahme eines Gestagens zu einer *Entzugsblutung* kommt.

Tritt keine Entzugsblutung auf, so kann zunächst angenommen werden, daß mit dieser Östrogendosis bei der Patientin keine nennenswerte Endometriumproliferation erreicht wird. Wenn die Östrogendosis zur Besserung der Beschwerden ausreicht und die Patien-

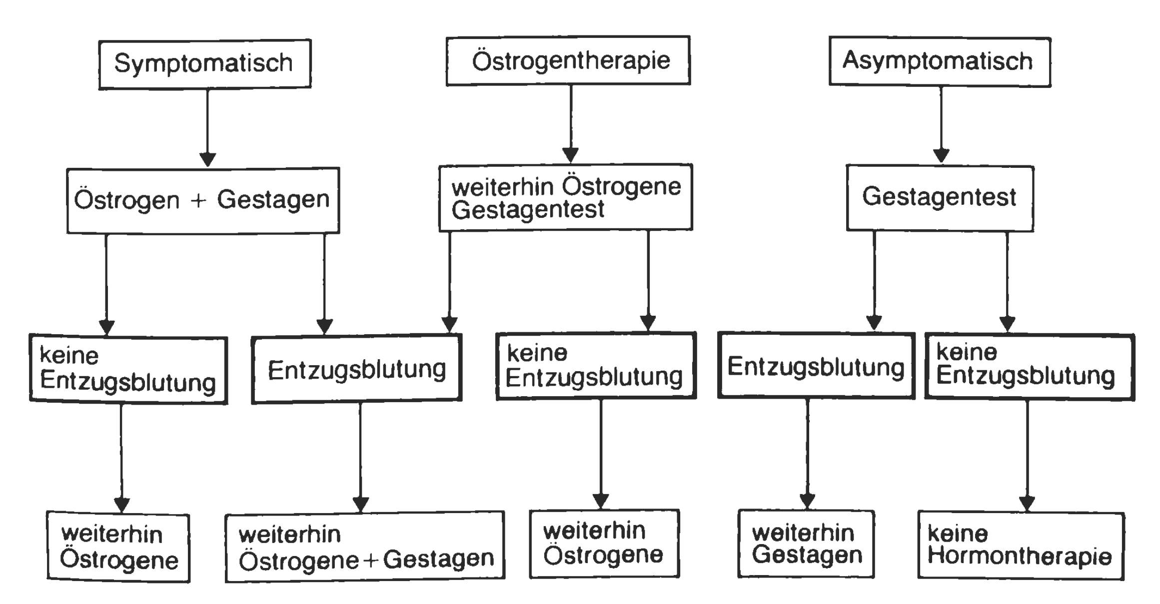


Abb. **6** Behandlungsalternativen bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus (305).

tin keine Menstruation mehr wünscht, kann man weiterhin mit niedrig-dosierten Östrogenen behandeln, sollte aber vorsichtshalber alle 6 Monate einen Gestagentest durchführen. Kommt es zur Entzugsblutung, so sollte die Patientin künftig mit Östrogenen und Gestagenen behandelt werden, wobei meistens eine zyklische Therapie bevorzugt wird, bis keine Blutungen mehr ausgelöst werden können.

Bei *asymptomatischen Frauen* läßt sich mit dem Gestagentest feststellen, ob sie noch in ausreichendem Maße Östrogene produzieren. In vielen Fällen dürfte dies nämlich der Grund dafür sein, daß sie nicht unter klimakterischen Beschwerden leiden. Kommt es zur Entzugsblutung, so sollte man im Prinzip weiterhin zyklisch Gestagene verordnen, und zwar so lange, bis keine Blutungen mehr ausgelöst werden können. Bei einem negativen Gestagentest ist, sofern keine Symptome aufgetreten sind und das Vaginalepithel einen guten Östrogeneffekt zeigt, keine Hormonbehandlung notwendig, doch sollte vorsichtshalber – mehrere Jahre über den Zeitpunkt der Menopause hinaus – jährlich ein Gestagentest durchgeführt werden (305). Kommt es dabei, z. B. 2 bis 3 Jahre nach der Menopause, erneut zu einer Entzugsblutung, nachdem der Gestagentest zuvor ein- oder zweimal negativ ausgefallen war, muß man in der gleichen Weise vorgehen *wie bei einer spontanen postmenopausalen Blutung,* d. h. eine fraktionierte Abrasio durchführen.

Histologische Abklärung

Alle unerwarteten und atypischen vaginalen Blutungen in der Prämenopause sowie alle postmenopausalen Blutungen erfordern eine histologische Abklärung (fraktionierte Abrasio), um einen malignen Prozeß auszuschließen (s. S. 207). Zur Feststellung oder Überprüfung des Funktionszustandes des Endometriums genügt dagegen eine Endometriumbiopsie. Das Endometrium, durch eine Abrasio gewonnen, kann sehr unterschiedliche Zustandsbilder aufweisen, und zwar von der Atrophie über verschiedene Grade der glandulär-zystischen bis zur adenomatösen Hyperplasie.

Hormonelle Abklärung

Wenn die Bestimmung des FSH (und auch des LH) im Serum Werte ergibt, die gegenüber der Follikelphase und Lutealphase des normalen, ovulatorischen Zyklus erhöht sind, ist anzunehmen, daß die betreffende Patientin in die Perimenopause eingetreten ist, vor allem, wenn die noch auftretenden Zyklen anovulatorisch verlaufen oder eine Oligo- bzw. Amenorrhoe besteht. Eine Voraussage über den Zeitpunkt der zu erwartenden Menopause ist dabei nur in ganz begrenzter Weise möglich.

Wie auf S. 133 dargestellt ist, können sich erhöhte LH- und FSH-Spiegel vorübergehend wieder normalisieren, bevor sie in irreversibler Weise ansteigen. Während eines solchen Intervalls kann es unter Umständen zur Ovulation kommen.

Die Menopause ist überschritten, wenn

- wiederholte FSH-Bestimmungen hypergonadotrope Werte (über 40 mIE/ml) ergeben,
- 6 Monate lang keine spontane oder gestageninduzierte Blutung auftritt.

Normalerweise ist aber bei Frauen dieser Altersgruppe mit entsprechendem klimakterischem Bild eine FSH-Bestimmung nicht notwendig, ausgenommen Fälle von Climacte-

rium praecox. Dem Östrogenspiegel kommt dabei keine große diagnostische Bedeutung zu, da er auch bei Vorliegen relativ starker Beschwerden noch auffällig hoch sein kann. Wenn der Östradiolspiegel konstant unter dem Wert von 25 pg/ml liegt, kann mit Sicherheit angenommen werden, daß die Ovarialfunktion erloschen ist.

Diagnostische Probleme können entstehen, wenn die Regel ausbleibt und die Patientin fürchtet, schwanger zu sein. Ein falschpositiver Schwangerschaftstest kann zustande kommen, wenn das verwendete Testsystem ein Anti-HCG-Serum enthält, das mit dem erhöhten LH-Spiegel kreuzreagiert. Wenn kein spezifischer HCG-Nachweis zur Verfügung steht, kann man sich an dem Ausfall des Farnkrauttests orientieren. Angesichts eines kräftig ausgebildeten Kristallisationsmusters ist nicht mit einer Schwangerschaft zu rechnen. Fällt der Farnkrauttest negativ aus, so schließt ein Progesteronspiegel von weniger als 3 ng/ml eine etwa bestehende Corpus-luteum-Phase aus, und damit auch eine Schwangerschaft.

Bezüglich der speziellen Diagnostik bei Osteoporose, Blutungsstörungen, Harninkontinenz und allgemein-gynäkologischen Problemen, die nicht typisch für das Klimakterium sind, wird auf die entsprechenden Abschnitte der vorliegenden Schrift bzw. Lehrbücher der Gynäkologie verwiesen.

Vorsorgeuntersuchung

Da die Häufigkeit aller Genitalkarzinome nach dem 40. Lebensjahr zunimmt, bedarf die Vorsorgeuntersuchung von der Prämenopause an besonderer Beachtung. So liegt der Häufigkeitsgipfel für das Vulvakarzinom beim 65. Lebensjahr, für das Ovarialkarzinom zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, für das Korpuskarzinom zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, und das Zervikalkarzinom zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Ungeachtet dieser eindeutigen Tatsachen entziehen sich gerade viele postmenopausale Frauen in notorischer Weise den Krebsvorsorgeuntersuchungen, die ja zudem kassenpflichtige Leistungen sind. Die Beratung und Behandlung wegen quälender klimakterischer Beschwerden bietet deshalb einen guten Ansatzpunkt, die Patientin von der Notwendigkeit und den Vorteilen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen zu überzeugen.

Die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung umfaßt folgenden Katalog:

Anamnese,
Spekulumuntersuchung (einschließlich Kolposkopie),
vaginale und rektale Untersuchung,
Abnahme eines Zytotests von der Portio und aus dem Zervikalkanal (bei Stenose mit einem Cyto-Brush-Applikator),
Mammauntersuchung (kassenrechtlich ab 30. Lebensjahr),
ggf. Mammographie (s. S. 219),
Blutdruckmessung,
Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut (ab 45. Lebensjahr),
Urinuntersuchung auf Eiweiß, Zucker, okkultes Blut.

Dabei wird man auch auf Vergrößerungen der Schilddrüse, verdächtige Pigmentierungen der Haut, Lymphadenopathien und Resistenzen im Bereich des Abdomens achten.

Für die frühzeitige Erkennung eines Zervix- oder Vulvakarzinoms würde die Durchführung der Vorsorgeuntersuchung in jährlichem Abstand ausreichen, nicht aber in bezug

auf das Ovarial- und Mammakarzinom. Deshalb sollte angestrebt werden, klimakterische und postmenopausale Patientinnen in kürzeren Abständen von ca. 6 Monaten zu untersuchen.

Wie im Abschnitt „Endometrium" ausgeführt wird, ist die Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nur möglich, wenn Symptome (d. h. auffällige Blutungen) bestehen oder vor bzw. während einer Östrogentherapie bioptische Kontrollen durchgeführt werden.

Hormontherapie

Während noch vor einigen Jahren die Östrogentherapie in der Prä- und Postmenopause sehr umstritten, wenn nicht sogar als riskant angesehen war, so diskutiert man heute allenfalls noch über die Art und Durchführung der Hormonsubstitution.

Die Euphorie vergangener Jahre über die Möglichkeiten einer Östrogentherapie, als man noch an ihren jugenderhaltenden Effekt glaubte, ist heute einer realistischen Einschätzung der Vor- und Nachteile einer differenzierten Östrogensubstitution gewichen, zumal durch zusätzliche zyklische oder kontinuierliche Gestagengaben das Risiko einer malignen Entwicklung sehr gering gehalten werden kann.

Auch wenn der durch die Menopause offensichtlich gewordene Ausfall der Ovarialfunktion ein physiologisches Phänomen darstellt, das biologisch sinnvoll ist und mit dem Alterungsprozeß der Frau zusammenhängt, so ist eine adäquate Hormonsubstitution nicht als unerlaubter Eingriff in den natürlichen Lebensablauf, sondern als inzwischen bewährte Maßnahme zur Therapie oder Prophylaxe vieler endokriner, metabolischer und vegetativer Störungen anzusehen. Ganz im Gegensatz zur früher verbreiteten Meinung vermindert eine Östrogentherapie nicht nur die Morbiditäts- und Mortalitätsrate, *sondern führt auch zu einer deutlichen Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität.* Man sollte sich aber darüber im klaren sein, daß sich der Altersprozeß auch mit einer Östrogentherapie nicht aufhalten, sondern nur erträglicher machen läßt.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob man *alle Frauen* in der Postmenopause mit Östrogenen behandeln soll oder nur *bei Auftreten spezifischer Beschwerden,* die eindeutig von einem Östrogendefizit ausgehen.

Angesichts der Tatsache, daß es viele Frauen gibt, die über einen langen Zeitraum nach der Menopause genügend endogene Östrogene produzieren, um Beschwerden zu vermeiden, erscheint es gerechtfertigt, Östrogene in differenzierter Weise und nur entsprechend der jeweiligen Indikation therapeutisch einzusetzen. Bei Frauen, die einem ausgeprägten endogenen Östrogenstimulus ausgesetzt sind, sollte man dagegen an eine regelmäßige Behandlung mit *Gestagenen* denken, um eine Endometriumhyperplasie zu verhindern.

Wenn Frauen asymptomatisch bleiben, obwohl der Östrogenspiegel niedrig ist, wäre eine Östrogensubstitution nur im Hinblick auf eine *Prophylaxe der Osteoporose und Atherosklerose* sinnvoll. Da aber nicht alle Frauen mit einem Östrogenmangel an einer Osteoporose erkranken, sollte man eine Östrogenbehandlung auf diejenigen Frauen beschränken, bei denen „offensichtlich" ein größeres Risiko besteht, z. B. bei Frauen mit schlankem, grazilem Habitus – vor allem, wenn sie rauchen – sowie bei Frauen mit geringer

körperlicher Belastung (auch in früheren Jahren). Im Zweifelsfalle sollte man mittels radiologischer Methoden oder der Densitometrie (s. S. 309) festzustellen versuchen, ob bereits eine Entkalkung im Gange ist.

Eine ausschließlich der *Verhinderung einer Atherosklerose* dienende Östrogensubstitution läßt sich nur statistisch begründen, wenn man von den Fällen absieht, bei denen eine Hyperlipidämie auf ein besonderes Risiko hindeutet. Im allgemeinen dürfte es, wenn keine klimakterischen Beschwerden vorhanden sind, recht schwierig sein, eine Frau von der Notwendigkeit zu überzeugen, über Jahre hin Tabletten einzunehmen, durch die eventuell wieder regelmäßige Menstruationsblutungen ausgelöst werden. Da zudem viele Frauen durch den Einfluß der Medien, durch angeblich schlechte Erfahrungen anderer und einen Mangel an Information stark verunsichert sind, ist es notwendig, die Patientinnen ausführlich über die Vor- und Nachteile einer Östrogenbehandlung bzw. einer Östrogen-Gestagen-Therapie zu informieren und an der Entscheidungsfindung in gebührender Weise zu beteiligen.

Substitutionstherapie

Einer *Substitutionstherapie* muß stets eine ausführliche Anamnese und Untersuchung, auch im Hinblick auf mögliche Kontraindikationen vorausgehen (s. S. 72).

Grundsätzlich ist eine Östrogentherapie bei Frauen indiziert, bei denen die Menopause vor dem Alter von 40 Jahren eingetreten ist, wobei es gleichgültig ist, ob es sich um ein echtes Climacterium praecox handelt oder um die Folgen einer bilateralen Oophorektomie, Strahlenmenolyse oder einer zytostatischen Behandlung. Bei den Frauen, die ein normales Klimakterium durchmachen, gibt es eine Reihe gesicherter Indikationen für eine Östrogensubstitution, die in erster Linie davon abhängen, ob Beschwerden oder eindeutige Symptome eines Östrogenmangels vorliegen. Nicht alle Frauen in der Postmenopause benötigen eine Östrogenbehandlung, da viele von ihnen Östrogene in ausreichender Menge selbst produzieren, um beschwerdefrei zu bleiben. Bei der Entscheidung über das Für und Wider einer Östrogentherapie kommt dem *Gestagentest* (s. S. 41) eine besondere Bedeutung zu. Wenn es auf die Einnahme eines Gestagens hin zur Blutung kommt, ist anzunehmen, daß genügend Östrogene produziert werden, was allerdings auch eine ständige und unter Umständen übermäßige Proliferation des Endometriums verursachen kann. Die meisten dieser Patientinnen profitieren deshalb unabhängig davon, ob sie mit Östrogenen behandelt werden oder selbst noch ausreichend Östrogene bilden, von einer zusätzlichen Gestagengabe, da diese das *Risiko eines Endometriumkarzinoms drastisch reduzieren*. Deshalb sollte man Frauen mit intaktem Uterus nach Möglichkeit regelmäßig ein Gestagen über mindestens 10 Tage (besser 12 bis 14 Tage) pro Zyklus verabreichen, und zwar für die gesamte Dauer der Östrogensubstitution bzw. bis zu dem Zeitpunkt, an dem es nicht mehr zur Entzugsblutung kommt. Asymptomatische Frauen mit negativem Gestagentest bedürfen keiner Behandlung mit Östrogenen oder Gestagenen – ausgenommen bei besonderer Indikation wie z. B. der Osteoporoseprophylaxe –, doch ist in den ersten Jahren nach der Menopause jährlich einmal ein Gestagentest zu empfehlen.

Bei *hysterektomierten Frauen* ist die Wahl der richtigen Therapieform manchmal recht schwierig, da mit dem Wegfall des Risikos eines Endometriumkarzinoms auch die wichtigste Indikation für die Anwendung von Gestagenen entfällt. Da auch der Gestagentest

nicht mehr durchführbar ist, wird man sich mehr als bei Frauen, die den Uterus noch besitzen, der vaginalzytologischen Funktionsdiagnostik oder der Östradiolbestimmung bedienen, um, vor allem bei einem klinisch nicht eindeutigen Bild, die Diagnose eines Östrogenmangelsyndroms stellen zu können. Ergibt sich eine Indikation für eine Substitutionstherapie, ist auch bei hysterektomierten Frauen wegen der *Verminderung des Mammakarzinomrisikos* eine Östrogen-Gestagen-Sequenztherapie zu vertreten.

Eine eindeutige Indikation für eine Östrogensubstitution stellt das Auftreten vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen) sowie atrophischer Veränderungen des Urogenitaltrakts dar, die eindeutig Folge eines Östrogenmangels sind. Darüber hinaus verbessern Östrogene den Zustand der Haut, das allgemeine Wohlbefinden und haben einen vorteilhaften Einfluß auf die Gesundheit. Wegen ihrer günstigen Wirkung auf den Knochenabbau und die Lipoproteine ist eine Östrogenbehandlung auch zur Prophylaxe der Osteoporose und Atherosklerose geeignet.

Die Wirkung der Östrogene bei klimakterischen Beschwerden ist in erster Linie von der *erreichten Östradiolkonzentration* im Serum abhängig. Wenn der Serumspiegel des Östradiols beständig auf einem Niveau von mindestens 60 pg/ml aufrechterhalten wird, werden z. B. die Hitzewallungen um die Hälfte reduziert und verschwinden bei 120 pg/ml völlig. Um alle Vorteile der Östrogene therapeutisch zu nutzen, müßte man ihre Dosis allerdings so hoch ansetzen, daß es nicht nur zu einer übermäßigen Proliferation des Endometriums, sondern auch zu anderen, unerwünschten Nebenwirkungen kommen könnte. Leider gibt es keine Östrogendosis, die für alle Beschwerden in der Postmenopause als gleichermaßen optimal anzusehen wäre. Aus diesem Grunde sollte eine Östrogenbehandlung stets mit der für die jeweiligen Beschwerden *niedrigsten effektiven Dosis* begonnen werden. Erst wenn der Therapieerfolg nicht ausreichend ist, kann die Dosierung schrittweise erhöht werden, d. h. die klimakterischen Beschwerden sollen regelrecht „austitriert" werden. Wenn mit einer höheren Dosis ein ausreichender Effekt eingetreten ist, sollte man versuchen, in der Folgezeit die Östrogendosis allmählich zu reduzieren, wobei bei einer koexistenten Osteoporose die Dosis von 1 mg Östradiolvalerat oder 0,6 mg konjugierter Östrogene nicht unterschritten werden soll.

Auch bei der Auswahl und Applikationsform des Östrogens sollte man sich nach den Indikationen richten (s. S. 49). Beispielsweise ist bei Abwesenheit anderer Beschwerden die Gabe von *Östriol* völlig ausreichend, um eine Vaginalatrophie zu kontrollieren, wobei in vielen Fällen die lokale Applikation ausreicht. Zur Beseitigung von Hitzewallungen und für die Osteoporoseprophylaxe ist Östriol dagegen weniger geeignet. Es ist ein Vorteil der parenteralen Therapie, daß es zu weitaus geringeren Veränderungen des hepatischen Stoffwechsels kommt als bei der oralen, so daß das Ausmaß der Nebenwirkungen geringer ist. Umgekehrt läßt sich die Prophylaxe der Atherosklerose und auch der Osteoporose *nur mit einer oralen Östrogentherapie* wirksam durchführen.

Bei der Behandlung von prämenopausalen Frauen mit klimakterischen Beschwerden sollte daran gedacht werden, daß sie eventuell noch ovulieren können, auch wenn die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft relativ gering ist. Da nur Sequenzpräparate mit ziemlich hohen Östradioldosen einen gewissen kontrazeptiven Schutz bieten (s. S. 328), sollten, unter Beachtung der Risikofaktoren, in solchen Fällen *niedrig-dosierte Ovulationshemmer* verwendet werden. Andernfalls muß die niedrig-dosierte Sequenztherapie mit nichthormonalen antikonzeptiven Methoden kombiniert werden. Dabei sollte in gewissen Abständen die Notwendigkeit weiterer kontrazeptiver Maßnahmen

überprüft werden. Beispielsweise deutet ein Anstieg des FSH-Spiegels 3 Wochen nach Absetzen der Therapie auf Werte über 40 mE/ml auf den Eintritt der Menopause hin. Im übrigen wird der natürliche Zeitpunkt der Menopause weder von einer Östrogensubstitution noch von hormonalen Kontrazeptiva beeinflußt, wohl aber verdeckt.

Die *Dauer der Therapie* richtet sich nach der Notwendigkeit, d.h. die Behandlung mit Östrogenen wird fortgesetzt, solange klimakterische Beschwerden bestehen, die Behandlung eine deutliche Besserung bringt, keine unangenehmen Nebenwirkungen auftreten und sich die Patientin wohlfühlt. Entscheidend sollte stets der Wunsch der Patientin nach einer Fortsetzung oder einer Beendigung der Substitutionstherapie sein, wobei die Frage, ob sie die durch die Behandlung herbeigeführten Menstruationen auf die Dauer akzeptiert, eine wesentliche Rolle spielen dürfte.

Im Regelfall sollte man eine Östrogentherapie nach 2 bis 5 Jahren unterbrechen, um die Indikation zu überprüfen bzw. die Dosis neu einzustellen. Bei einer zyklischen Therapie (mit oder ohne Gestagen) läßt sich oft am Befinden der Patientin in den einnahmefreien Tagen abschätzen, ob die Therapie fortgesetzt werden muß oder nicht. Wenn keine klimakterischen Beschwerden mehr auftreten und auch keine anderen Gründe für eine Fortsetzung sprechen, kann die Behandlung beendet werden. Dabei ist ein abruptes Absetzen der Östrogene zu vermeiden und ein langsamer Übergang auf niedrigere Dosierungen oder schwächere Präparate zu empfehlen. Werden Östrogene zur Prophylaxe der Osteoporose eingesetzt, so sollten sie mindestens über einen Zeitraum von 8 Jahren gegeben werden. Besser wäre eine lebenslange Behandlung mit Östrogenen, da der Knochenabbau nach dem Absetzen sofort wieder einsetzt, möglicherweise sogar in verstärktem Maße.

Unter einer reinen Östrogentherapie ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms um so höher, *je höher die Dosis und je länger die Behandlungsdauer ist.* Zwar ist bei einer Anwendung von Östriol und niedrigen Dosen Östradiol das Risiko eines Endometriumkarzinoms gering, vor allem bei einer kurzfristigen Behandlung über einige Monate, doch steigt es bei einer längeren Therapie, sofern dabei die Proliferation des Endometriums nicht durch eine zusätzliche Gabe eines Gestagens unterbrochen wird, deutlich an. Da diese Befunde in den USA erhoben wurden, wo man hauptsächlich konjugierte Östrogene zur Therapie des klimakterischen Syndroms verwendete, ist noch umstritten, ob auch mit dem Einsatz von Östradiol ein erhöhtes Karzinomrisiko verbunden ist. Angesichts der Tatsache, daß es durch eine längerfristige – zyklische oder kontinuierliche – Östrogentherapie bei etwa einem Drittel der Frauen zu einer Hyperplasie des Endometriums kommt, ist der regelmäßige Zusatz eines Gestagens anzuraten. Auch bei einer bestehenden Hyperplasie des Endometriums ist eine Gestagentherapie fast immer erfolgreich (s. S. 192).

Die *zyklische reine Östrogentherapie* (an 3 von 4 Wochen) weist hinsichtlich der Häufigkeit einer Endometriumshyperplasie keinerlei Vorteil gegenüber einer kontinuierlichen Einnahme auf, denn es kommt auch bei regelmäßigen Entzugsblutungen nicht zur vollständigen Abstoßung des Endometriums (s. S. 190). Deshalb kann sich sowohl unter einer zyklischen als auch bei einer kontinuierlichen Östrogentherapie auch dann eine glandulär-zystische oder adenomatöse Hyperplasie entwickeln, wenn regelmäßige Entzugsblutungen auftreten. Da das Ausbleiben einer Blutung eine Hyperplasie des Endometriums nicht ausschließt, lassen sich aus dem Blutungsverhalten keine Schlußfolgerungen für den Zustand des Endometriums treffen. Bei der zyklischen Einnahme kommt

es zwar seltener zu Durchbruchsblutungen, doch treten dafür in den Einnahmepausen die klimakterischen Beschwerden in vielen Fällen erneut auf. Auch andere Einnahmeschemata (z. B. ein einnahmefreier Tag pro Woche oder eine Tablette jeden 2. Tag) bringen keinen echten Vorteil. Wenn man sich trotzdem zu einer reinen zyklischen Östrogentherapie entschließt, so sollte sie *nicht länger als ein Jahr und mit niedrigen Dosen* durchgeführt werden oder in gewissen Abständen der Zustand des Endometriums durch eine Biopsie überprüft werden.

Wenn eine postmenopausale Frau akzeptiert, daß die Hormontherapie regelmäßige Entzugsblutungen herbeiführt – was nach eingehender Aufklärung meistens gelingt –, sollte zur Verminderung des Risikos eines Endometriumkarzinoms (möglicherweise auch eines Mammakarzinoms) regelmäßig zusätzlich ein Gestagen gegeben werden. Dabei wird bereits mit relativ niedrigen Dosen (1 bis 2 mg) ein ausreichender Effekt erzielt, vorausgesetzt, sie werden über einen Zeitraum von mindestens 10, besser 13 Tagen verabreicht.

Als Alternative bietet sich eine *kontinuierliche Behandlung* mit der Kombination eines Östrogens mit einem Gestagen in niedrigen Dosierungen an, die nach einiger Zeit zur Amenorrhoe führt. Die Gestagene beeinträchtigen nicht die günstige Wirkung des Östrogens. Es sollten Progesteronderivate (z. B. Medroxyprogesteronacetat oder Chlormadinonacetat) bevorzugt werden, da die Nortestosteronderivate einen ungünstigen Einfluß auf die Lipoproteine haben.

Bei der Hormontherapie sollte nach Möglichkeit auf eine Kombination mit Sedativa, Tranquilizern usw. verzichtet werden, da die meisten klimakterischen Symptome – sofern sie auf einem Östrogendefizit beruhen – auf eine Substitution gut ansprechen. Eine Zusatztherapie erschwert die Beurteilung des Therapieerfolgs und ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden, so daß sie nur bei eindeutiger Indikation zu vertreten ist.

Praktisches Vorgehen: Während einer Hormontherapie ist eine sorgfältige Überwachung der Patientinnen notwendig (s. S. 43). Da das Blutungsverhalten keinen Aufschluß darüber gibt, ob sich unter einer Östrogentherapie eine Hyperplasie entwickelt, ist – sofern kein Gestagen zusätzlich gegeben wird – eine regelmäßige histologische Untersuchung des Endometriums anzuraten. Sicherheitshalber sollte vor Beginn einer Behandlung und während einer Östrogentherapie in Abständen von etwa 6 Monaten eine Biopsie durchgeführt werden. Wenn dies technisch nicht möglich ist, so muß abgewogen werden, ob die Kontrolle mittels einer Dilatation und Kürettage unter Narkose durchgeführt werden soll oder ob eine Therapieform vorzuziehen ist, bei der keine histologischen Kontrollen erforderlich sind. Dies ist bei einer Sequenztherapie der Fall, wenn das Gestagen 13 Tage pro Monat verabreicht wird. Treten unter einer zyklischen Therapie mit niedrig-dosierten Östrogenen regelmäßige Entzugsblutungen auf, ist eine Abrasio nur im Abstand von 12 Monaten erforderlich. Davon abgesehen ist auch während einer Hormontherapie bei jeder unregelmäßig auftretenden Blutung eine histologische Klärung erforderlich.

Zu der *Kontrolluntersuchung*, die alle 6 Monate vorgenommen werden sollte, gehört eine gynäkologische Untersuchung, die Palpation der Brust, ein Zervikalabstrich, Blutdruckmessung und die Bestimmung der Glucose im Urin. Die Bestimmung der Transaminasen, des Cholesterins und der Triglyceride ist nur bei gegebenem Anlaß gerechtfertigt.

Da man die Therapie mit einer möglichst niedrigen Dosis beginnen sollte, sind während der ersten Behandlungsmonate häufigere Kontrollen (nach 3 und 6 Monaten) zu emp-

fehlen, um zu erfahren, ob die Dosierung ausreichend ist und ob Nebenwirkungen aufgetreten sind. Da manche Frauen bei oraler Einnahme unter Übelkeit und gastrointestinalen Beschwerden leiden, sollte das Präparat abends vor der Nachtruhe eingenommen werden. Wenn höhere Dosierungen verwendet werden, kann man die tägliche Dosis auf eine zwei- oder dreimalige Einnahme verteilen, wodurch auch eine nachhaltigere Wirkung erzielt wird. Allerdings ist dabei auch der proliferierende Effekt auf das Endometrium mehr ausgeprägt, z. B. bei der Einnahme von Östriol (s. S. 111).

Einzelheiten über die Indikationen, die Behandlungs- und Applikationsmöglichkeiten einschließlich der Vor- und Nachteile, der Risiken und Nebenwirkungen sowie der Kontraindikationen sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Indikationen

Vasomotorische Beschwerden

Vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche sind eine vorübergehende Erscheinung, die bei den meisten Frauen innerhalb von 1 bis 5 Jahren wieder verschwindet. Deshalb ist die Notwendigkeit einer Therapie zeitlich begrenzt. Folglich sollte man im Verlauf einer Östrogenbehandlung immer wieder überprüfen, ob nach Absetzen der Behandlung wieder Beschwerden auftreten. Bei einer zyklischen Therapie läßt sich dies gegebenenfalls daran abschätzen, ob im einnahmefreien Intervall Symptome auftreten.

Eine Östrogentherapie hat nur bei einem echten Östrogenmangel Aussichten auf Erfolg und ist deshalb bei Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und Schlafstörungen indiziert. Auch eine Reihe anderer, meist subjektiver Beschwerden können gebessert werden. Auch wenn Östrogene ein Gefühl des Wohlbefindens hervorrufen, Depressionen, Reizbarkeit, Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit, Gedächtnis usw. verbessern, so geht dieser Effekt wahrscheinlich von der günstigen Wirkung auf die Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen aus. Wenn keine Hitzewallungen bestehen, ist es wenig wahrscheinlich, daß die Gabe von Östrogenen bei anderen, subjektiven klimakterischen Symptomen zu einer echten Besserung führt.

Wird die Östrogentherapie nur wegen vasomotorischer Beschwerden, und nicht wegen atrophischer Erscheinungen am Genitale oder zur Osteoporoseprophylaxe durchgeführt, so kann sie beendet werden, sobald erstere endgültig verschwunden sind.

Die Wirksamkeit der Östrogene ist zwar dosisabhängig, aber individuell sehr verschieden, da einerseits die Serumspiegel nach Applikation der gleichen Östrogendosis bei den einzelnen Frauen *stark voneinander abweichen*, andererseits die Frauen in unterschiedlicher Weise auf das Östrogen ansprechen. Deshalb sollte die Therapie mit der für jede Frau niedrigsten effektiven Dosis durchgeführt werden, d. h. die Dosierung muß empirisch angepaßt werden. Im allgemeinen empfiehlt sich zu Beginn die Einnahme von 1 mg Östradiol oder Östradiolvalerat bzw. von 0,625 mg konjugierter Östrogene. Diese Dosierungen bringen bei 60 % der Frauen innerhalb von 3 Monaten eine deutliche Besserung und bei 20 % nahezu ein Verschwinden der Beschwerden. Bei unzureichender Wirkung errreicht man meist mit der doppelten Dosis den gewünschten Effekt. Auch mit der Anwendung von Pflastern, die 4 mg Östradiol enthalten und täglich 50 μg Östradiol

transdermal abgeben, kann man innerhalb von 3 Monaten eine deutliche Reduzierung der Hitzewallungen erreichen. Dagegen ist Östriol erst in höherer Dosierung in ausreichendem Maße wirksam.

Wenn die Dosis nicht ausreicht, kann sie gesteigert werden. Doch sollte man nach Eintreten des gewünschten Erfolgs versuchen, sie allmählich bis zu einer Dosierung zu reduzieren, mit der die Beschwerden noch kontrolliert werden können. Werden die Östrogene zu früh abgesetzt, so kann es zu einem erneuten Auftreten der vasomotorischen Symptome kommen, die dann häufig stärker sind als vor der Behandlung.

Äthinylöstradiol und Mestranol sind wegen ihrer ausgeprägten Wirkung auf den Leberstoffwechsel *nicht* zu empfehlen.

Östriol kann ebenfalls zur Therapie vasomotorischer Symptome eingesetzt werden, doch sind in den meisten Fällen höhere Dosierungen (4 bis 8 mg) notwendig, um eine ausreichende Besserung zu erzielen. Bei längerfristiger Anwendung von 6 mg Östriol oder mehr kann es durchaus zur Proliferation des Endometriums kommen.

Zyklische Östrogen-Gestagen-Therapie: Im allgemeinen wird heute die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens an 10 bis 13 Tagen pro Einnahmezyklus empfohlen, *um das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms auszuschalten.*

Bei niedrigen Östrogendosen (1 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat oder 0,625 mg konjugierter Östrogene) reichen normalerweise 0,5 bis 1 mg Norethisteron bzw. 1 bis 2 mg Chlormadinonacetat oder Medroxyprogesteronacetat aus. Man empfiehlt dabei folgendes Therapieschema: Östrogen von Tag 1 bis Tag 25, Gestagen von Tag 13 bis Tag 25 und Einnahmepause von Tag 26 bis 30. Die therapeutische Wirkung des Östrogens wird durch den Gestagenzusatz nicht beeinträchtigt, und sie ist ebenso dosisabhängig wie bei einer reinen Östrogentherapie. Das in einigen Präparaten zusätzlich zum Östradiol enthaltene Östriol bringt keinen Vorteil und ist eigentlich überflüssig (s. S. 113).

Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie: Die kontinuierliche Behandlung mit Kombinationspräparaten (z. B. 2 mg Östradiol + 1 mg Östriol + 1 mg Norethisteronacetat) führt bei 90% der Frauen zu einem völligen Verschwinden der Hitzewallungen; mit der doppelten Östrogendosis erreicht man sogar bei 90% der Patientinnen einen Erfolg. Diese Therapieform hat den Vorteil, daß es nicht – wie an den therapiefreien Tagen einer Sequenztherapie – zu einer ständigen Wiederkehr der Beschwerden an einigen Tagen des Zyklus kommt, und daß man Blutungsfreiheit erreichen kann (sofort oder nach wenigen Monaten), insbesondere bei individueller Anpassung der Gestagendosis.

Gestagene: Wenn Östrogene kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden, kann man mit einer kontinuierlichen reinen Gestagentherapie eine recht gute Wirkung erzielen.

Intramuskuläre Injektionen von 150 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat alle 2 Wochen bringen bei einem Drittel der Frauen die Hitzewallungen zum Verschwinden und bei zwei Drittel eine deutliche Besserung. Geeigneter ist die kontinuierliche orale Einnahme von 10 oder 20 mg Medroxyprogesteronacetat pro Tag. Höhere Dosierungen, z. B. 100 mg, wie sie bei der adjuvanten Therapie des Endometriumkarzinoms verwendet werden, sind wegen der möglichen Nebenwirkungen nicht zu empfehlen.

Auch Megestrolacetat (20 bis 80 mg), Norethisteron (5 mg) und Danazol (100 mg) sind recht effektiv. Im Hinblick auf die ungünstigen Wirkungen der Nortestosteronderivate

auf den Leberstoffwechsel, vor allem auf die Lipoproteine im Serum, sollte man allerdings den Progesteronderivaten den Vorzug geben.

Östrogen-Androgen-Kombinationen: Androgene, die wegen Libidostörungen, Antriebsschwäche und anderer subjektiver Beschwerden zusätzlich zu den Östrogenen verabreicht werden, beeinflussen deren Wirkung auf die vasomotorischen Symptome nicht. Injektionen von 4 mg Östradiolvalerat und 200 mg DHEA-Önanthat im Abstand von 4 Wochen führen bei über 80 % der Frauen zu einer starken Besserung oder Beseitigung der Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen; nur bei etwa 5 % bleibt die Wirkung aus (s. S. 64). Die alleinige Gabe von Testosteron ist ohne Effekt.

Nichthormonale Therapie: Die Wirkungen einer Therapie mit Kalbsmilzdialysat sowie mit verschiedenen nichthormonalen Substanzen wird auf S. 173 besprochen.

Vaginalatrophie

Die von der Atrophie des Vaginalepithels ausgehenden Beschwerden (atrophische Kolpitis, Dyspareunie, Pruritus) sprechen sehr gut auf eine lokale oder systemische Östrogentherapie an, wobei der Behandlungsdauer mehr Bedeutung zukommt als der Dosis (s. S. 184). Durch die prä- und postoperative Behandlung mit Östrogenen wird die Wundheilung bei Eingriffen im Vaginalbereich günstig beeinflußt.

Da der Therapieerfolg nach dem Absetzen des Östrogenpräparates meist wieder verlorengeht, muß die Behandlung oft auf Dauer oder wenigstens längere Zeit durchgeführt werden. Dabei reichen oft niedrigere Dosen aus als zur Beseitigung vasomotorischer Symptome. Manchen Patientinnen kann aber auch mit einer *intermittierenden Therapie* geholfen werden; manchmal reicht auch eine zweimalige Östrogengabe pro Woche aus. Bei der lokalen Anwendung von Östradiol in Form einer Creme ist zu beachten, daß es schon bei der Dosis von 0,2 mg aufgrund der guten Absorption durch das Vaginalepithel zu einem starken Anstieg des Östradiolspiegels und damit *zu systemischen Wirkungen kommen kann*. Für die vaginale Applikation besser geeignet ist das Östriol, das bereits bei einer täglichen Dosis von 0,5 mg innerhalb von 3 Wochen eine weitgehende Normalisierung der Vaginalschleimhaut bewirken kann. In der Folgezeit ist eine zweimalige vaginale Applikation von 0,5 mg Östriol pro Woche als Erhaltungsdosis ausreichend. Dabei bleibt das Endometrium – zumindest in den ersten Therapiemonaten – atrophisch. Ein Nachteil der vaginalen Anwendung besteht darin, daß sie keine günstigen Auswirkungen auf die Lipoproteine (Atheroskleroseprophylaxe) und den Knochenabbau (Osteoporoseprophylaxe) hat.

Wenn Östriol oral verabreicht wird, sind höhere Dosierungen notwendig. Mit der Dosis von 2 mg/Tag erreicht man bei etwa 75 % der Frauen eine gewisse Besserung der Vaginalatrophie. Aber erst die orale Dosis von 8 mg Östriol entspricht der Wirkung von 0,625 mg konjugierter Östrogene. Bei dieser hohen Dosierung hat auch Östriol eine proliferierende Wirkung auf das Endometrium. Bei der oralen Gabe von konjugierten Östrogenen erzielt man mit der Dosis von 0,625 mg einen guten Therapieerfolg, während 0,3 mg meist nicht ausreichend sind.

Bei Erhöhung der Dosis auf 1,25 mg bewirken die konjugierten Östrogene eine Reifung des Vaginalepithels wie bei jungen Frauen.

Eine ähnliche Wirkung wie mit 0,625 mg konjugierten Östrogenen dürfte mit der Tages-

dosis von 1 mg Östradiol oder 1 mg Östradiolvalerat zu erzielen sein. Bei der Anwendung von östradiolhaltigen Pflastern haben die 4-mg-Pflaster (transdermale Abgabe von 50 μg Östradiol täglich) nur einen mäßigen Effekt auf das Vaginalepithel. Die 8-mg-Pflaster (Abgabe von 100 μg Östradiol täglich) haben eine Wirkung, die der von 0,625 mg bzw. 1,25 mg konjugierter Östrogene entspricht. Die letztgenannte Dosierung ist, wenn es nur auf die Besserung der Vaginalatrophie ankommt, zu hoch angesetzt. Mit den erwähnten Östrogendosen beginnt innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn die Proliferation des Vaginalepithels, doch erfordert die volle funktionelle Wiederherstellung des Vaginalgewebes eine Behandlungsdauer von 18 bis 24 Monaten. Deshalb kann eine Dyspareunie während der ersten Monate einer Östrogenbehandlung noch andauern.

Harntrakt

Bei Störungen der Blasenfunktion, die keiner chirurgischen Intervention bedürfen, bei einer atrophischen Zystitis und Urethritis, beim Ectropium urethrae sowie zur Vor- und Nachbehandlung von Fisteloperationen haben sich Östrogene bewährt. Eine lokale oder orale Therapie mit Östrogenen bewirkt eine Proliferation der Mukosa von Urethra und Trigonum vesicae bis zur Superfizialschicht, eine vermehrte Durchblutung (Weiterstellung der Muskel- und Hautgefäße) und Wassereinlagerung sowie eine Zunahme der Elastizität und des Tonus der Muskulatur. Dadurch kommt es zur Erhöhung des Druckprofils der Urethra (s. S. 246).

Eine Östrogentherapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, bevor es *durch Fibrosierungsprozesse zur Festschreibung des Zustands kommt.* Ein anhaltender Erfolg ist nur bei einer Dauertherapie gewährleistet, denn nach Absetzen der Östrogene stellen sich meistens die Beschwerden wieder ein. Manchmal genügen jedoch regelmäßige intermittierende Behandlungsintervalle von 2 bis 3 Monaten Dauer. Bei einer Dauertherapie läßt sich häufig die Dosis nach einiger Zeit reduzieren.

Im allgemeinen ist die tägliche Einnahme einer Dosis von 1 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat oder 0,625 mg konjugierter Östrogene ausreichend, um bei etwa 70 % der Frauen die von einer Urethritis atrophicans ausgehenden Beschwerden (Miktionsstörungen, Zystitis) zu bessern. Die günstige Wirkung macht sich schon nach einer Woche bemerkbar. Auch die Einnahme von 2 mg Östriol ist recht gut wirksam; nach wenigen Monaten der Therapie kommt es bei 95 % der Patientinnen zu einem deutlichen Anstieg des urethralen Druckprofils.

Bei Dranginkontinenz oder bei einer Kombination von Drang- mit Streßinkontinenz sind Östrogene auf jeden Fall indiziert. Dabei haben sich Dosierungen von 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat bewährt, indem sie die Miktionsfrequenz deutlich reduzieren. Bei einer ausgeprägten Streßinkontinenz läßt sich eine operative Korrektur selbstverständlich nicht durch eine Östrogentherapie ersetzen. Aber auch in diesen Fällen begünstigt eine begleitende Östrogentherapie (prä- und postoperativ) den Operationserfolg. Von größter Bedeutung für den Behandlungserfolg bei Inkontinenz ist die korrekte Diagnose. Auch wenn – außer in leichten Fällen – eine Operation nicht zu umgehen ist, bringen Östrogene oft eine subjektive Besserung und üben einen günstigen Einfluß auf Miktionsfrequenz und Nykturie aus, da häufig ein Tonusverlust des Urethralgewebes als Folge eines Östrogenmangels vorliegt. Eine Dranginkontinenz entzieht sich einer operativen Behandlung. Da oft ein Östrogenmangel vorliegt, ist ein Therapieversuch mit

Östrogenen gerechtfertigt. Durch die tägliche Gabe von 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat kann man innerhalb von 3 bis 4 Wochen eine Reduzierung der Miktionsfrequenz erreichen. Vermutlich über eine Wirkung auf Urethra, Trigonum und Vagina werden Harndrang und Inkontinenz deutlich gebessert.

Da eine kombinierte Drang-Streß-Inkontinenz allein durch eine chirurgische Behandlung meist nicht heilbar ist, sollten prä- und postoperativ Östrogene gegeben werden.

Auch bei der Reizblase fördert ein Östrogenmangel das von einer psychovegetativen Dysregulation charakterisierte Krankheitsbild. Eine Östrogentherapie ist deshalb sinnvoll.

Osteoporose

Durch eine Dauertherapie mit Östrogenen, die so früh wie möglich beginnen sollte – und zwar innerhalb von 1 bis 2 Jahren, auf jeden Fall nicht später als 3 Jahre nach der Menopause –, *kann der postmenopausale Knochenverlust über viele Jahre hinweg verhindert werden*. Wichtig ist, daß die Östrogensubstitution *vor* dem Auftreten von Beschwerden oder Frakturen begonnen wird, da noch nicht sicher ist, ob sich durch die Behandlung eine Zunahme der Knochenmasse erreichen läßt. Wenn die Osteoporose bereits klinisch manifest geworden ist, dann sind höhere Östrogendosen als zur Prophylaxe notwendig, um das Auftreten von Frakturen zu verhindern. Dabei hemmen die Östrogene nicht nur die Knochenresorption, sondern erhöhen auch die renale tubuläre Calciumreabsorption und den Serumspiegel des aktiven Dihydroxyvitamin D.

Die zur Erhaltung der Knochenmasse notwendige minimale effektive Dosis beträgt bei oraler Einnahme 1 bis 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat oder 0,625 mg konjugierter Östrogene, wobei die zusätzliche Gabe von 1 bis 1,5 g Calcium empfohlen wird. Bei Raucherinnen könnte eine höhere Östrogendosis erforderlich sein (s. S. 314), doch dürften normalerweise 1,25 mg konjugierte Östrogene oder eine entsprechende Dosis Östradiol ausreichen. Man kann zwar die Calciumausscheidung im Urin mit noch niedrigeren Dosierungen reduzieren; da sie aber die Hydroxyprolinausscheidung im Urin nicht in ausreichender Weise zu vermindern vermögen, genügen z. B. 0,3 mg konjugierte Östrogene oder 2 mg Östriol offenbar nicht zur Hemmung des Knochenabbaus.

Östriol ist weder zur Prophylaxe noch zur Therapie des Knochenabbaus geeignet, da es erst in sehr hoher Dosierung (mehr als 12 mg täglich) den Knochenverlust hemmt, d. h. in einer Dosis, bei der es auch zur Proliferation des Endometriums kommt.

Um das Risiko einer Endometriumhyperplasie zu verringern, sollte die notwendigerweise langfristige Östrogentherapie durch die Gabe eines Gestagens ergänzt werden: entweder zyklisch über 10 bis 13 Tage pro Zyklus oder kontinuierlich als Kombinationspräparat.

Die *parenterale* Applikation von Östrogenen ist zur Osteoporoseprophylaxe *weniger geeignet*, da sich z. B. bei vaginaler Anwendung selbst mit einer Dosis von 2,5 mg konjugierter Östrogene pro Tag die urinäre Hydroxyprolin-Kreatinin-Ausscheidung nicht verringern läßt. Auch die transdermale Gabe von Östradiol mittels Pflaster (3 mg alle 3 Tage) hat nur eine mäßige Wirkung. Der Behandlungserfolg ist um so nachhaltiger, je länger die Therapie durchgeführt wird. Da es nach Absetzen der Östrogene möglicherweise zu einem beschleunigten Knochenabbau kommt, sollte die Behandlung über mindestens

8 Jahre durchgeführt werden; sie kann durchaus über einen Zeitraum von 20 und mehr Jahren fortgesetzt werden. Es ist wichtig, der Patientin klarzumachen, daß es nach dem Absetzen der Behandlung zu einer Reaktivierung der Osteoporose kommen kann, und daß im übrigen das eventuelle geringe Risiko einer Östrogentherapie in keinem Verhältnis zu dem Nutzen steht.

Eine *absolute Indikation* für eine Östrogensubstitution stellt der vorzeitige Verlust der Ovarialfunktion jüngerer Frauen wegen einer bilateralen Ovarektomie oder eines Climacterium praecox dar. Ansonsten gibt es zur Zeit keine Möglichkeit, im Sinne einer Vorsorgeuntersuchung die Frauen zu erkennen, die für die Entwicklung einer Osteoporose besonders disponiert sind. Doch gibt eine entsprechende Familienanamnese, ein zierlicher, asthenischer Habitus, eine geringe körperliche Belastung in jüngeren Jahren oder eine Unterversorgung mit Calcium bei Bestehen eines Östrogenmangels einen gewissen Hinweis.

Wenn Östrogene kontraindiziert sind, läßt sich der Knochenabbau durch die Gabe von *Gestagenen* (z. B. 10 bis 20 mg Medroxyprogesteronacetat täglich) aufhalten. Nortestosteronderivate sind wegen ihrer ungünstigen Wirkung auf die Lipoproteine weniger zu empfehlen.

Die Wirkung der *Anabolika* auf die Knochenresorption ist noch umstritten, zumal unerwünschte Nebenwirkungen (androgenetische Erscheinungen, Veränderung des Leberstoffwechsels) auftreten können.

Die langfristige Gabe von *Calcium* (z. B. 1,5 bis 2,5 g Calciumcarbonat) kann ebenfalls den Knochenabbau hemmen. Von besonderer Bedeutung ist Calcium als Zusatz zu anderen Therapieformen, u. a. bei einer Fluoridbehandlung oder einer Östrogensubstitution. In Kombination mit einer Östrogentherapie kann die Calciumdosis sogar auf 0,5 bis 1 g täglich reduziert werden.

Calcitonin ist indiziert, wenn eine rasche Besserung (vor allem Schmerzlinderung) erreicht werden soll. Für eine Dauertherapie ist es nicht geeignet, da es dabei zu einem Verlust der Sensitivität gegenüber Calcitonin kommt (s. S. 318).

Die Behandlung mit *Fluorid* (z. B. zweimal täglich 25 bis 30 mg NaF), die zu einem Neuaufbau des Knochens führen kann, ist noch nicht als etablierte Methode zu betrachten, da es zu erheblichen Nebenwirkungen kommen kann. Es sollten stets zusätzlich 1 bis 1,5 g Calciumcarbonat im Abstand von mindestens 4 Stunden nach der Fluorideinnahme gegeben werden (s. S. 320). Möglicherweise läßt sich der Behandlungserfolg durch Kombination mit einem Östrogen steigern.

Die Gabe von Vitamin D, allein oder als Zusatz zu anderen Therapieformen, hat sich als wirkungslos erwiesen. Wegen der möglichen Nebenwirkungen (z. B. Hyperkalzämie) sollte es nicht zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt werden (s. S. 317).

Von besonderer Bedeutung ist dagegen eine tägliche körperliche Beanspruchung, die jede Therapie als begleitende Maßnahme unterstützen sollte.

Haut

Die nach der Menopause als Folge des Östrogenmangels (gesteigerter Kollagenabbau) auftretenden Veränderungen können durch eine geeignete Östrogensubstitution verhindert oder verbessert werden.

Dabei sollten relativ niedrige Östrogendosierungen, z. B. 2 mg Östriol oder 1 bis 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat angewandt werden (s. S. 249). Die zusätzliche Gabe eines Gestagens beeinträchtigt die günstige Wirkung der Östrogene nicht, sondern verstärkt sie sogar.

Es kommt zu einer *Zunahme des Kollagengehalts der Haut*, einem Rückgang der Falten und einer Steigerung der Durchblutung. Außerdem wird eine eventuell bestehende Akne oder eine Seborrhoe günstig beeinflußt.

Eine Östrogensubstitution kann bestimmte Veränderungen der Mund- und Nasenschleimhaut, die sich kurz nach der Menopause bemerkbar machen und z. B. zu Problemen mit der Zahnprothese führen, bessern.

Auch eine in der Postmenopause auftretende Keratoconjunctivitis sicca wird häufig durch eine Östrogentherapie geheilt (s. S. 251).

Da die Östrogene durch die Haut gut resorbiert werden, sollte bei Anwendung östrogenhaltiger Haarwasser oder Kosmetika auf systemische Wirkungen (Brustspannung, Vaginalepithel, Endometriumhyperplasie) geachtet werden.

Atheroskleroseprophylaxe

Umfassende epidemiologische Untersuchungen haben bestätigt, daß das Risiko von Herz- oder Kreislauferkrankungen, welches nach der Menopause erheblich ansteigt, durch eine Östrogensubstitution um mehr als die Hälfte gesenkt werden kann.

Die Begründung ist in den vorteilhaften Veränderungen der Lipoproteinspiegel unter einer solchen Behandlung zu suchen. So kommt es unter der Einnahme von 1 bis 2 mg Östradiol zu einem Anstieg des HDL und zu einem Abfall des LDL um jeweils 10 bis 20 %. Wichtig ist dabei, daß das Präparat *oral* verabreicht wird, da der Östrogeneffekt auf Veränderungen des hepatischen Stoffwechsels beruht, die bei parenteraler Applikation nicht oder kaum stattfinden. Wenn Gestagene eingesetzt werden, sollte man Progesteronderivate verwenden, weil Gestagene vom Nortestosterontyp die günstige Wirkung der Östrogene aufheben können.

Therapiemöglichkeiten

Eine Substitutionstherapie mit Östrogenen hat das Ziel, die durch den Ausfall der ovariellen Östrogenproduktion entstandenen physiologischen Verhältnisse so zu verändern, daß einerseits möglichst alle von dem Östrogenmangel ausgehenden Beschwerden beseitigt werden, andererseits aber die mit einer solchen Therapie häufig verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen und Risiken weitgehend vermieden werden. Deshalb sollten das Östrogen, die Dosis und Applikationsform so gewählt werden, daß der Serumspiegel des Östradiols bei den Frauen auf ein Niveau angehoben wird, das etwa dem Zustand der Prämenopause entspricht.

Für die Östrogentherapie steht ein weites Spektrum von Präparaten zur Verfügung, die sich in ihren Wirkungen auf die verschiedenen Beschwerden und Organe, in ihrem Wirkungsverlauf und in ihren Nebenwirkungen zum Teil erheblich unterscheiden.

Grundsätzlich sollte man Präparate bevorzugen, die *Östradiol, Östron, Östriol oder leicht spaltbare Verbindungen* dieser Steroide enthalten. Die aus dem Urin trächtiger Stuten gewonnenen konjugierten Östrogene haben einen vergleichsweise stärkeren Effekt auf den hepatischen Stoffwechsel, der vermutlich auf den relativ hohen Anteil an Equilinderivaten zurückzuführen ist, die bei der Frau nicht vorkommen. Auf Äthinylöstradiol und Mestranol sollte bei der Substitutionstherapie verzichtet werden, da sie einen unverhältnismäßig starken Einfluß auf den Metabolismus der Leber haben.

Alle im folgenden aufgeführten Formen der Östrogentherapie haben ihre Vor- und Nachteile, doch hat man bei den verschiedenen Indikationen die Möglichkeit einer individuellen Anpassung an die jeweilige Situation. Sind Östrogene kontraindiziert, kann man bis zu einem gewissen Maße auf Gestagene ausweichen (s. S. 71). Bei den Östrogenen hat man die Wahl zwischen Präparaten, die die meisten auf einem Östrogenmangel beruhenden Beschwerden bessern oder beheben können und gleichzeitig zur Prophylaxe der Osteoporose geeignet sind, und solchen, die mehr oder weniger spezifisch bei bestimmten Indikationen eingesetzt werden können. Doch sollte man nicht übersehen, daß auch bei lokaler Applikation eines Östrogens systemische Wirkungen ausgelöst werden können. Wenn eine orale Substitutionstherapie mit niedrigen Östrogendosen begonnen werden soll, hat man die Auswahl zwischen folgenden Präparaten, die sich in ihrer klinischen Wirkung ungefähr entsprechen:

4 mg Östriol,
1 mg Östradiol,
1 mg Östradiolvalerat,
4 mg Östradiolpflaster,
1,5 mg Östronsulfat,
0,625 mg konjugierter Östrogene.

Als nächsthöhere Stufe kann man jeweils die doppelte Dosis verwenden.

Da die Östrogene dosisabhängig einen proliferierenden Effekt auf das Endometrium ausüben, der sich z. B. beim Östriol erst in höherer Dosierung bemerkbar macht, wird heute die zusätzliche Gabe von Gestagenen, entweder in zyklischer Weise (Sequenztherapie) oder als Kombinationspräparat empfohlen. Allerdings ist die Auswahl an konfektionierten Kombinationspräparaten noch sehr begrenzt, so daß der behandelnde Arzt gezwungen sein kann, sich entsprechend der Indikation die Therapie aus geeigneten Östrogen- und Gestagenpräparaten selbst zusammenzustellen (s. S. 69). Beispielsweise stehen für die Kombinationstherapie zur Zeit nur Präparate zur Verfügung, die Äthinylöstradiol enthalten. Mit der Einführung eines Kombinationspräparates, das neben Östradiol und Östriol allerdings Norethisteronacetat als Gestagen enthält, ist in Kürze zu rechnen (s. Tab. 5). Äthinylöstradiol ist, wie bereits erwähnt, wegen seiner Wirkung auf den hepatischen Stoffwechsel und seines proliferativen Effekts auf das Endometrium zur Substitution weniger geeignet als Östradiol, Östron und Östriol. Im Gegensatz zum Äthinylöstradiol und zu den konjugierten Östrogenen verändern die natürlichen Östrogene den Serumspiegel der meisten klinisch-chemischen Parameter *nicht* oder nur geringfügig. In vielen Fällen, wie z. B. beim Calcium oder den Lipoproteinen, können sie

sogar die von dem Östrogendefizit ausgehenden Veränderungen normalisieren bzw. günstig beeinflussen. In entsprechender Weise ist auch das Risiko thromboembolischer Erkrankungen, eines Hochdrucks oder Diabetes unter einer adäquaten Substitutionen mit natürlichen Östrogenen nicht erhöht.

Lediglich bei Vorliegen einer *absoluten Kontraindikation*, die sich auf wenige Erkrankungen beschränkt, ist eine Östrogensubstitution nicht möglich. In solchen Fällen – ausgenommen bei atrophischen Beschwerden – sollte man eine Behandlung mit hochdosierten Gestagenen (Medroxyprogesteronacetat) versuchen bzw. andere Maßnahmen ergreifen (s. S. 71).

Östrogene

Orale Applikationsform

Die orale Applikationsform setzt die Bereitschaft der Patientin voraus, auf die regelmäßige Einnahme der Tabletten oder Dragees zu achten. Von Vorteil ist – vor allem zu Beginn einer Therapie –, daß man entsprechend den Bedürfnissen die Dosis rasch verändern und – wenn nötig – die Therapie sofort abbrechen kann. Da es, vor allem bei höheren Östrogendosen, zu gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen) kommen kann, sollte man bei Frauen mit entsprechender Disposition an eine parenterale Applikationsform denken.

Wenn man Östrogene zyklisch anwenden oder durch die zyklische zusätzliche Gabe eines Gestagens (Sequenztherapie) regelmäßige Entzugsblutungen auslösen will, um das Risiko einer Endometriumhyperplasie oder eines -karzinoms auszuschalten, ist die orale Verabreichung am besten geeignet. Der einzige Vorteil einer zyklischen reinen Östrogentherapie liegt darin, daß es seltener als bei der kontinuierlichen Behandlung zu unregelmäßigen Blutungen kommt. Hinsichtlich des Risikos einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms des Endometriums unterscheidet sich die zyklische Verabreichungsform nicht von der kontinuierlichen. Darüber hinaus hat die zyklische Östrogentherapie den Nachteil, daß es an den einnahmefreien Tagen zu erneuten Beschwerden kommen kann.

Die orale Applikation von Östrogenen hat den Nachteil, daß es innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme *zu einem unphysiologisch hohen Anstieg des Östradiolspiegels* im Serum kommt, dem ein relativ schneller Abfall folgt. Aufgrund der raschen Metabolisierung der natürlichen Östrogene in der gastrointestinalen Mukosa und in der Leber ist ihre Bioverfügbarkeit stark vermindert, so daß höhere Dosen als bei einer parenteralen Gabe notwendig sind. Beispielsweise steigt der Östradiolspiegel nach der oralen Einnahme von 2 mg Östradiol nur auf etwa 100 pg/ml an, während der Östronspiegel wegen der raschen gastrointestinalen und hepatischen Umwandlung des Östradiols auf etwa 500 pg/ml ansteigt. Die hohen Östrogenkonzentrationen in den hepatischen Gefäßen während der primären Leberpassage – sie sind 4- bis 5mal höher als im peripheren Kreislauf – machen sich in teilweise recht ausgeprägten Veränderungen der Konzentrationen wichtiger hepatischer Proteine im Serum bemerkbar. Der Firstpass-Effekt spielt bei den konjugierten Östrogenen und beim Äthinylöstradiol wegen ihrer verzögerten Metabolisierung keine große Rolle. Bei den natürlichen Östrogenen hat er allerdings auch eine günstige Auswirkung; denn die wünschenswerten Veränderungen des

Lipoproteinmusters, d. h. der Anstieg des HDL und der Rückgang des LDL im Serum, die einen gewissen protektiven Effekt gegenüber der Entwicklung der Atherosklerose gewähren, ist bei der parenteralen Anwendung von Östrogenen kaum oder gar nicht festzustellen. Auch zur Osteoporoseprophylaxe ist die orale Verabreichungsweise am besten geeignet, da weder die vaginale noch die transdermale – selbst bei höherer Dosierung – eine ausreichende Wirkung auf den Knochenabbau haben.

Östradiol/Östradiolvalerat: Östradiolvalerat wird sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Applikation *vollständig in Östradiol umgewandelt,* so daß Pharmakokinetik und Wirkung bei gleicher Dosierung mit denen des Östradiols identisch sind. Bei oraler Einnahme beträgt die minimale effektive Dosis des Östradiols 1 mg. Damit werden Hitzewallungen und Schlafstörungen bei etwa 60 % der Patientinnen gebessert und bei etwa 20 % ganz beseitigt. Diese Dosis reicht auch aus, um ein atrophisches Vaginalepithel wieder aufzubauen und beim Urethralsyndrom sowie bei der Dranginkontinenz vielen Patientinnen Besserung zu bringen. Darüber hinaus genügt 1 mg Östradiol zur wirksamen Osteoporoseprophylaxe, wie man an der Normalisierung der Calcium-Kreatinin- und Hydroxyprolin-Kreatinin-Ausscheidung erkennen kann. Allerdings kommt es bei dieser Dosis zu einer vollständigen Proliferation des Endometriums und nach 1 bis 2 Jahren – auch bei zyklischer Anwendung – *bei nahezu 20 % der Frauen zur Hyperplasie des Endometriums.* Bei zyklischer Verabreichung treten bei etwa 10 % der Frauen Entzugsblutungen und bei ca. 25 % der Frauen Durchbruchsblutungen auf (s. S. 192). Da unregelmäßige Blutungen auch während einer Östrogentherapie eine *sofortige Kürettage erfordern,* ist sowohl bei der zyklischen als auch kontinuierlichen Verabreichungsform die zusätzliche Gabe eines relativ niedrig-dosierten Gestagens zu empfehlen. Einige hepatische Serumproteine (Renin-Substrat, SHBG) steigen während der Östrogenbehandlung mäßig an, während andere nicht verändert werden (CBG); auch Aldosteron und die Glucosetoleranz werden durch niedrig-dosierte Östrogene nicht beeinflußt. Der Anstieg des Serumvasopressins dürfte für eine vermehrte Wasserretention und für Ödeme verantwortlich sein. Dagegen ist der Anstieg des HDL-Spiegels als günstige Nebenwirkung anzusehen. Wenn der Therapieerfolg ungenügend ist, kann die Dosis des Östradiols bzw. Östradiolvalerats auf 2 mg täglich erhöht werden. Mit dieser Dosierung werden die Hitzewallungen und Schlafstörungen noch stärker reduziert und verschwinden in vielen Fällen. Der günstige Einfluß auf die Lipoproteine (stärkerer Anstieg des HDL und Abfall des LDL) und den Kollagengehalt der Haut (die Hautdicke nimmt um 20 % zu) ist noch ausgeprägter als mit 1 mg. Allerdings steigen das Reninsubstrat, Vasopressin und SHBG stärker an als bei der Dosis von 1 mg, während das CBG, Aldosteron und die Glucosetoleranz auch bei der höheren Dosis nicht verändert werden. Nachteilig ist die verstärkte Wirkung auf das Endometrium, denn nach 1- bis 2jähriger zyklischer Therapie mit 2 mg Östradiol kommt es bei etwa 40 % der Frauen zu einer Endometriumhyperplasie, so daß auf jeden Fall eine zusätzliche Gestagengabe zu empfehlen ist. Während der zyklischen Anwendung von 2 mg Östradiolvalerat ist bei etwa 30 % der Frauen mit Entzugsblutungen und bei 25 % mit Durchbruchsblutungen zu rechnen (s. S. 192).

Konjugierte Östrogene: Auch wenn man bei manchen Frauen bereits mit der Dosis von 0,3 mg konjugierter Östrogene eine Besserung der vasomotorischen Beschwerden erzielen kann, so dürften doch *0,625 mg die minimale effektive Dosis* darstellen. Bei dieser Dosis, die klinisch die gleiche Wirkung wie 1 mg Östradiol haben dürfte, verringern sich die Hitzewallungen bei 2 Dritteln der Frauen und verschwinden bei 20 % ganz. Ein

atrophisches Vaginalepithel läßt sich wieder aufbauen, und bei etwa 70 % der Fälle von Dranginkontinenz kann eine Besserung herbeigeführt werden. Bei mangelhaftem Therapieerfolg kann die Dosis schrittweise auf 0,9 oder 1,25 mg pro Tag erhöht werden.

Allerdings sollte bei der Anwendung der konjugierten Östrogene beachtet werden, daß sie in stärkerem Maße als Östradiol auf das Endometrium einwirken, wodurch bei längerdauernder Therapie das Risiko einer Endometriumhyperplasie bzw. eines -karzinoms erhöht wird, sofern nicht zusätzlich Gestagene verabreicht werden. Mit der Dosis von 0,625 mg kommt es zu einer normalen Ausreifung des Endometriums, und das Blutungsverhalten entspricht dem bei Anwendung von 1 mg Östradiol oder Östradiolvalerat. Da man auch einen Anstieg des HDL und eine Normalisierung der Calcium- und Hydroxyprolinausscheidung erreicht, kann man mit einem protektiven Effekt gegenüber der Entstehung einer Atherosklerose bzw. Osteoporose rechnen. Ein wesentlicher Nachteil der konjugierten Östrogene im Vergleich zum Östradiol ist ihre *relativ starke Wirkung auf den hepatischen Stoffwechsel.* Bereits bei der Einnahme von 0,3 mg kommt es zu einem Anstieg des SHBG, TBG und Reninsubstrats im Serum, der mit zunehmender Dosis immer stärker wird. Bei Einnahme von 1,25 mg pro Tag steigt außerdem die Plasmareninaktivität an, und die Glucosetoleranz verschlechtert sich. Ersteres könnte erklären, warum manche Frauen unter dieser Therapie einen Bluthochdruck entwickeln. Auf jeden Fall sollte auch bei der Anwendung konjugierter Östrogene auf die zusätzliche zyklische Gabe von Gestagenen geachtet werden.

Östriol: Die Östrioltherapie bietet sich als *Alternative* an, wenn uterine Blutungen – z. B. nach mehreren vorangegangenen Kürettagen oder einer Vorgeschichte von unregelmäßigen und starken Blutungen – unerwünscht sind, wenn metabolische Effekte der Östrogene vermieden werden müssen, oder wenn relative Kontraindikationen für Östrogene bestehen. Oral verabreichtes Östriol ist zwar nur ein schwaches Östrogen, doch reicht seine Wirkung aus, um atrophische Erscheinungen im Urogenitaltrakt deutlich zu bessern. Die Wirkung ist *abhängig von der Anwendungsdauer* und kommt erst nach einigen Monaten richtig zum Tragen. Bei der Einnahme von 2 mg Östriol kommt es bei ca. 75 % der Frauen zu einer Besserung der Vaginalatrophie und bei nahezu 95 % zu einem Anstieg des urethralen Druckprofils; man kann so bei vielen Frauen eine Besserung der Dranginkontinenz erreichen. Es kommt auch bei einem Teil der Frauen zu einer Verringerung der Hitzewallungen, doch ist Östriol auch in der Dosis von 4 mg weniger wirksam als 0,625 mg konjugierte Östrogene. Bei einer mehrjährigen Behandlung mit 2 mg Östriolsuccinat steigt der Kollagengehalt der Haut und infolgedessen die Hautdicke um 50 % an. Auch bei dieser Dosis hat Östriol noch keinen proliferationsfördernden Effekt auf das Endometrium. Erst bei Dosen von 6 bis 8 mg Östriol findet sich eine leichte Proliferation des Endometriums, die aber deutlich stärker wird, wenn die Dosis in zwei Portionen eingenommen wird. Infolgedessen kann es auch nach einigen Monaten zu Durchbruchsblutungen kommen, allerdings nur in seltenen Fällen.

Bei oraler Anwendung kann man eine Vaginalatrophie erst mit 8 mg täglich beseitigen; dies entspricht der Wirkung von 0,625 mg konjugierter Östrogene.

Östriol beeinflußt den hepatischen Stoffwechsel kaum und verursacht keine Veränderungen des SHBG, TBG, CBG oder Reninsubstrats. Andererseits kommt es erst ab einer oralen Dosis von 8 mg zu einem leichten Anstieg des HDL, und zur Prophylaxe der Osteoporose ist eine Behandlung mit Östriol *nicht* geeignet.

Parenterale Applikationsformen

Wenn es, vor allem bei höheren Östrogendosen, zu gastrointestinalen Beschwerden kommt, kann eine *parenterale Applikationsform* in Erwägung gezogen werden. Bei dieser Methode wird die starke und rasche Metabolisierung der Östrogene im Gastrointestinaltrakt und während der primären Leberpassage, die nach oraler Einnahme in Erscheinung tritt, vermieden. Dadurch kommt man insgesamt mit niedrigeren Gesamtdosen aus. Der Vorteil dieser Applikationsformen liegt darin, daß es kaum zu Veränderungen des Leberstoffwechsels kommt. Das bedeutet andererseits auch, daß die günstigen Wirkungen der Östrogene auf die Lipoproteine weniger ausgeprägt sind, so daß man im Hinblick auf die Prophylaxe der Atherosklerose (aber auch der Osteoporose) einer oralen Therapie den Vorzug geben sollte.

Wegen der geringen Belastung des Magen-Darm-Trakts und der Leber ist die parenterale Behandlungsweise besonders für Frauen geeignet, die an entsprechenden Erkrankungen leiden.

Vaginale Applikationsform

Neben der geringen Belastung des hepatischen Metabolismus liegt ein besonderer Vorteil der *vaginalen Verabreichungsweise* darin, daß man bereits mit relativ geringen Dosierungen der Östrogene einen guten lokalen Effekt bei zahlreichen somatisch-dystrophischen genitalen Beschwerden erzielen kann. Andererseits empfinden viele Frauen diese Behandlungsweise als unangenehm, vor allem wenn die Therapie über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden muß, was in der Praxis ja oft der Fall ist. Wegen der raschen Absorption der Östrogene durch die Vaginalmukosa, die viel schneller ist als im Gastrointestinaltrakt, steigt der Serumspiegel schnell an – und zwar auf Werte, die höher sein können als nach oraler Einnahme –, so daß es trotz der niedrigen Dosen auch zu systemischen Wirkungen kommen kann.

Beispielsweise gelangen bei vaginaler Applikation etwa 20 % des Östriols unverändert in den Kreislauf, bei oraler Einnahme dagegen nur 1 bis 2 %. Obwohl die vaginale Applikation von 0,5 mg Östriol zur weitgehenden Beseitigung einer Atrophie des Vaginalepithels ausreicht, kommt es zu keiner Proliferation des Endometriums. Allerdings ist diese Therapieform zur Beseitigung vasomotorischer Symptome wenig geeignet. Da der hepatische Stoffwechsel nicht beeinflußt wird, findet man auch keine Veränderungen der Lipoproteine, dementsprechend fehlt auch der protektive Effekt gegenüber atherosklerotischen Prozessen. Ebensowenig eignet sich Östriol zur Osteoporoseprophylaxe.

Transdermale Applikationsform

Bei der *transdermalen Anwendung von Östrogenen* vermeidet man ebenfalls die starke Metabolisierung im Magen-Darm-Trakt und während der primären Leberpassage. Deshalb kommt es weder zu gastrointestinalen Beschwerden, noch zu Veränderungen des Leberstoffwechsels, vorausgesetzt, daß nicht zu hoch dosiert wird. Aufgrund der guten perkutanen Absorption und eines gewissen „Speichereffekts“ der Haut kommt es zu einem allmählichen Anstieg des Östradiolspiegels im Serum, der über einige Tage relativ gleichmäßig anhält. Diese Applikationsform ist besonders für Frauen geeignet, die zu Magen-Darm-Beschwerden neigen oder bei denen im Zusammenhang mit Lebererkrankungen eine relative Kontraindikation für Östrogene besteht.

Zur Zeit gibt es zwei Möglichkeiten der perkutanen Applikation, nämlich ein östradiolhaltiges Gel und ein östradiolhaltiges Pflaster. Das Einreiben von 5 g einer *Creme* (Alkohol-Wasser-Gel), die 3 mg Östradiol enthält, im Bereich der unteren Bauchdecke führt zu einer Östradiolkonzentration von etwa 100 pg/ml Serum, während der Östronspiegel nur etwa 65 pg/ml erreicht.

Praktischer und besser dosierbar sind *östradiolhaltige Pflaster*, die zweimal pro Woche gewechselt werden müssen. Sie bestehen aus zwei Membranen von etwa 3 cm Durchmesser, die ein Östradiolreservoir enthalten. Die untere Membran ist mit einem adhäsiven Streifen versehen, der das Östradiol penetrieren läßt. Die Pflaster werden im allgemeinen gut vertragen, doch sind lokale Hautreaktionen möglich; allergische oder fototoxische Reaktionen sind aber bisher nicht beobachtet worden. Zur Verfügung stehen Pflaster mit einer Dosis von 2, 4 und 8 mg, die täglich eine Östradiolmenge von 25, 50 oder 100 μg abgeben und den Östradiolspiegel auf Werte zwischen 30 und 120 pg/ml anheben.

Mit dem 4-mg-Pflaster gehen die Hitzewallungen innerhalb von 3 Wochen auf die Hälfte und nach 3 Monaten auf 10 bis 15 % zurück. Auch Schlafstörungen und andere klimakterische Symptome werden in entsprechender Weise gebessert. Die Vaginalzytologie zeigt einen deutlichen, wenn auch nicht sehr starken Östrogeneffekt, und es kommt bei 75 % der Patientinnen zu einer Proliferation des Endometriums. Bei zyklischer Anwendung der Pflaster (an 3 von 4 Wochen) treten bei etwa 2 Drittel der Frauen mehr oder weniger unregelmäßige Entzugsblutungen auf; ähnlich hoch ist die Rate der Durchbruchsblutungen. Da es in der anwendungsfreien Woche zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen kann, sollte man in solchen Fällen die Pflaster ohne Pause applizieren. Die Therapie hat praktisch *keinen Einfluß auf die hepatischen Serumproteine* (z. B. SHBG, TBG, CBG, Reninsubstrat). Da aber andererseits auch kein Effekt auf die Lipoproteine und nur eine mäßige Reduzierung der Calcium- und Hydroxyprolinausscheidung festzustellen ist, ist mit dieser Behandlungsweise die Atherosklerose- oder Osteoporose-Prophylaxe wohl nicht möglich bzw. in Frage gestellt.

Das 8-mg-Pflaster entspricht in seiner Wirkung auf die klimakterischen Beschwerden der oralen Einnahme von 1 bis 2 mg Östradiol oder von 0,625 bis 1,25 mg konjugierter Östrogene. Die Hitzewallungen werden innerhalb von 3 Wochen um 2 Drittel reduziert und das Vaginalepithel normalisiert. Es kommt aber auch zu einer vollständigen Proliferation des Endometriums und bei etwa 15 % der Frauen zu Zwischenblutungen oder Schmierblutungen. Da bei längerer Anwendung der Östradiolpflaster – auch bei zyklischer Anwendung – eine Hyperplasie des Endometriums nicht auszuschließen ist, genügt die zusätzliche zyklische Einnahme relativ niedriger Gestagendosen (z. B. 0,35 mg Norethisteron oder 2 mg Medroxyprogesteronacetat an 13 Tagen zusätzlich zum 4-mg-Pflaster), um bei allen Frauen regelmäßige Entzugsblutungen auszulösen und Durchbruchsblutungen zu verhindern.

Auch mit dem 8-mg-Pflaster kommt es zu keinen Veränderungen der hepatischen Serumproteine, des Blutdrucks oder des Körpergewichts. Wenn allerdings Brustspannungen auftreten – das Zeichen einer Überdosierung –, sollte auf ein niedriger dosiertes Pflaster übergegangen werden.

Intramuskuläre Applikationsform (Depotöstrogene)

Wenn es, vor allem bei höheren Östrogendosen, zu gastrointestinalen Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen kommt, kann man ein *parenterales Depotpräparat* in Erwägung ziehen. Depotpräparate, die intramuskulär injiziert oder – wie in den USA und in Großbritannien praktiziert – subkutan implantiert werden, stellen eine Alternative dar, wenn eine regelmäßige Einnahme nicht gewährleistet oder lästig ist.

Die Methoden eignen sich wegen des problematischen östrogenen Dauerstimulus auf das Endometrium besonders für hysterektomierte Frauen und, da es geeignete Kombinationen der Östrogene mit Androgenen gibt, für Patientinnen mit psychosexuellen Problemen oder Depressionen. Ein gewisser Vorteil ist auch darin zu sehen, daß die Frauen wegen der Injektionen unter einer regelmäßigen ärztlichen Aufsicht stehen. Von Nachteil kann es sein, daß die Behandlung bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht sofort unterbrochen werden kann.

Da bei der parenteralen Applikation die rasche Metabolisierung im Magen-Darm-Trakt und in der Leber umgangen wird, kommt man insgesamt mit wesentlich niedrigeren Dosierungen aus. Beispielsweise entsprechen regelmäßige Injektionen von 4 mg Östradiolvalerat im Abstand von 2 bis 4 Wochen in ihrer klinischen Wirkung der täglichen oralen Einnahme von etwa 2 mg Östradiolvalerat.

Als Depotöstrogene stehen neben dem Östradiolvalerat das Östradiolbenzoat, Östradiolphenylpropionat und Östradiolcipionat zur Verfügung (s. S. 78). Der Depoteffekt dieser Ester ist um so anhaltender, je länger die Fettsäurekette und je lipophiler die Substanz ist. Nach der intramuskulären Applikation wird der Ester von der Injektionsstelle mit Verzögerung freigesetzt und zum Teil im Fettgewebe gespeichert. Aus dem so entstandenen Sekundärdepot wird die Substanz langsam an den Kreislauf abgegeben und im Blut, in der Leber und im Gewebe durch Esterasen in Östradiol und die Fettsäure gespalten. Es steht also, mit entsprechender Verzögerung, das gesamte Präparat in Form von Östradiol (das nun der üblichen Metabolisierung unterworfen ist) biologisch zur Verfügung. Eine direkte Wirkung der Ester ist unwahrscheinlich, denn ihre Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor ist gering (s. Tab. **9**).

Nach der Injektion von 4 mg Östradiolvalerat steigt die Serumkonzentration des Östradiols innerhalb von 3 bis 5 Tagen auf einen Höchstwert von durchschnittlich 400 pg/ml und bei einer Dosis von 10 mg sogar auf über 1200 pg/ml an. Da aber der Östrogenspiegel schon nach 2 Wochen stark abgefallen ist (s. S. 65), kann man nach der Injektion von 4 mg Östradiolvalerat nur für 2 bis 3 Wochen mit einer Besserung der vasomotorischen Beschwerden rechnen. Wegen der großen individuellen Unterschiede bei den Östradiolspiegeln der einzelnen Frauen ist die Wirkung nicht einheitlich.

Aufgrund der hohen Östradiolspiegel kann man während der ersten beiden Wochen nach der Injektion mit einer sehr guten klinischen Wirkung rechnen, die sogar den Effekt einer täglichen oralen Therapie mit 2 mg Östradiolvalerat übertrifft. Die intramuskuläre Injektion von 4 mg Östradiolvalerat reicht aus, um die klinischen Beschwerden zu beseitigen und das vaginalzytologische Bild zu normalisieren. Allerdings kann es wegen des raschen Abfalls der Östradiolkonzentrationen nach 3 Wochen zu einem erneuten Auftreten der Hitzewallungen kommen. Im übrigen entsprechen die Wirkungen denen einer oralen Östrogenbehandlung.

Als Folge der teilweise sehr hohen Östradiolkonzentrationen im Serum treten häufig Ödeme und Brustspannungen auf. Darüber hinaus macht sich der starke östrogene Stimulus in einer vollständigen Proliferation des Endometriums bemerkbar, die nach einiger Zeit zu einer Hyperplasie führen kann. Im Zusammenhang mit dem raschen Abfall des Östradiolspiegels nach Erreichen des Gipfelwertes treten zwischen der ersten und dritten Woche nach der Injektion häufig Durchbruchsblutungen auf (753). Aus diesem Grunde ist die Methode wohl eher für hysterektomierte Frauen geeignet. Dagegen müßte bei Frauen mit intaktem Uterus zusätzlich ein Gestagen über 10 bis 13 Tage pro Zyklus verabreicht werden, um die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie zu verhindern und das Risiko eines Endometriumkarzinoms zu verringern.

Beim Auftreten von bestimmten Nebenwirkungen kann es sich als Nachteil erweisen, daß das Hormondepot nicht entfernt werden kann, d.h., daß diese Applikationsform kein sofortiges Absetzen der Behandlung erlaubt.

Subkutane Applikationsform (Depotöstrogene)

In den USA und in Großbritannien werden Hitzewallungen und andere klimakterische Beschwerden u. a. mit *subkutanen Implantaten von Preßlingen* behandelt, die Östradiol (25 bis 100 mg) oder Östradiol (50 mg) zusammen mit Testosteron (100 mg) enthalten.

Die Methode ist – wie die Injektionspräparate – besonders für hysterektomierte Frauen geeignet; denn durch die permanente starke Östrogeneinwirkung – die Östradiolspiegel sind über mehrere Monate hinweg sehr hoch – treten bei sehr vielen Frauen zystisch-glanduläre Endometriumhyperplasien auf, und es kommt zu schweren vaginalen Blutungen (691, 881). Aus diesem Grunde ist bei Frauen mit intaktem Uterus die zusätzliche Gabe eines Gestagens über mindestens 13 Tage pro Monat notwendig. Die Implantation, die ambulant durchgeführt wird, und nur etwa 5 Minuten dauert, erfordert einen kleinen chirurgischen Eingriff. Die Preßlinge werden ins Fettgewebe implantiert, damit eine langsame Absorption gewährleistet ist. Bevorzugte Bereiche sind die Bauchdecke oberhalb der Schamhaare, das Gesäß und der untere Rücken. Unter Lokalanästhesie wird mit Hilfe eines Trokars der Preßling durch eine Kanüle in das subkutane Fettgewebe implantiert. Von diesem Depot aus werden die Sexualsteroide mit einer relativ gleichmäßigen Rate abgegeben, so daß die Implantation erst nach 4 bis 12 Monaten (meistens nach 6 Monaten) wiederholt werden muß. Ein gewisser Nachteil dieser Methode besteht darin, daß die Implantate nur mit einem ähnlichen Aufwand zu entfernen sind. Gelegentlich können auch Bindegewebsablagerungen auftreten, die die Freisetzung der Steroide verändern können.

Die Wirkung des Östradiolimplantats auf die vasomotorischen Symptome ist abhängig vom Östradiolspiegel. Bei einem Wert von über 100 pg/ml werden die Hitzewallungen und Schweißausbrüche bei etwa 80 bis 90% der Frauen beseitigt, Schlaflosigkeit, Depressionen, Konzentrationsschwächen, Herzklopfen, Kopfschmerzen und Reizbarkeit bei etwa zwei Drittel der Patientinnen gebessert (130, 122). Obwohl das Maximum der Hormonkonzentrationen etwa einen Monat nach der Implantation auftritt, wird der optimale Effekt auf die Hitzewallungen erst nach 2 bis 4 Monaten registriert. Danach können die vasomotorischen Symptome sogar erneut auftreten, obwohl die Östradiolspiegel noch im Bereich der Follikelphase sind (122). Demnach scheinen nicht die absoluten Hormonkonzentrationen, sondern der Abfall des Östradiolspiegels für das Erscheinen der Beschwerden entscheidend zu sein (122).

Neben der Wirkung auf die vasomotorischen Beschwerden kommt es auch zu einer Besserung eines Urethralsyndroms bei 30 bis 50 % der Frauen und zu einer Zunahme des Kollagengehalts der Haut um die Hälfte.

Blutdruck und Körpergewicht, der Kohlenhydratmetabolismus sowie die meisten klinisch-chemischen Serumparameter werden nicht beeinflußt. Lediglich die Serumspiegel und die urinäre Ausscheidung des Calciums und Phosphats werden reduziert und weisen auf eine Hemmung des Knochenabbaus hin (734, 832, 130, 542). Bei den Lipoproteinspiegeln findet man einen deutlichen Anstieg des HDL, HDL_2 und HDL_3, eine leichte Reduktion des LDL, jedoch keine Veränderung des Cholesterins und der Triglyceride (112, 832, 542, 274).

Die LH- und FSH-Spiegel werden durch ein Implantat von 50 mg Östradiol für 3 Monate um etwa 60 % und mit 100 mg um 70 % bzw. 90 % erniedrigt (897, 766, 832). Anscheinend hat ein über mehrere Monate gleichmäßig erhöhter Östradiolspiegel einen verstärkten proliferativen Effekt auf das Endometerium; denn bei über der Hälfte der Frauen mit Implantaten von 50 mg Östradiol treten zystisch-glanduläre Hyperplasien auf (881, 977). Selbst eine 10tägige zyklische Gabe von 5 mg Norethisteron ist nicht ausreichend, um eine Hyperplasie zu verhindern. Dies ist erst möglich, wenn das Gestagen an mindestens 13 Tagen pro Monat verabreicht wird (881, 691, 130).

Dabei werden die meisten Nebenwirkungen von der relativ hohen Gestagendosis verursacht, insbesondere prämenstruelle Spannungen (bei 30 bis 40 % der Frauen) und Dysmenorrhoen (bei 10 bis 15 %) (130). Sie gehen aber bei einer Reduktion der Norethisterondosis auf 2,5 mg deutlich zurück; normalerweise dürfte sogar eine Dosierung von 1 mg Norethisteron völlig ausreichend sein, um Hyperplasien zu verhindern, vorausgesetzt, daß sie über 13 Tage pro Monat gegeben wird. Als weitere Nebenwirkungen können Brustspannungen, Hirsutismus, Akne, Mastopathien sowie Zwischenblutungen (bei 15 % der Frauen) in Erscheinung treten (130).

Der Versuch, durch zusätzliche tägliche Einnahme eines Gestagens zu dem Östradiolimplantat eine iatrogene Amenorrhoe zu erreichen – wie dies mit einer geeigneten oralen Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie möglich ist –, war nicht sehr erfolgreich. Die ununterbrochene tägliche Einnahme verschiedener Dosen von Norethisteron führte nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen zur Amenorrhoe, obwohl ds Endometrium bei 90 % der Frauen atrophisch war (564). Wegen der sehr häufigen unregelmäßigen Blutungen beendeten viele Patientinnen die Therapie.

Östrogen-Androgen-Therapie

Eine Östrogentherapie kann zwar gewisse Probleme des Sexuallebens beseitigen oder bessern, die von atrophischen Veränderungen am Genitale oder von neurovaskulären Störungen ausgehen; sie hat aber keinen direkten stimulierenden Effekt auf die Libido (334). Manche Fälle von Anorgasmie bzw. Libidoverlust, die zum Teil androgenabhängig sind, kann man recht wirksam mit Östrogen-Androgen-Kombinationen behandeln (358, 122). Neben der Steigerung der Libido kommt noch eine roborierende Wirkung des Androgens, u. a. eine Besserung des allgemeinen Wohlbefindens, depressiver Verstimmungen, der Müdigkeit sowie der Antriebs- und Konzentrationsschwäche, zum Tragen.

Die alleinige Gabe von Androgenen hat keine Wirkung auf vasomotorische Symptome

(897). Es ist aber für die Therapie klimakterischer Beschwerden wichtig, daß die Androgene die günstige Wirkung der Östrogene nicht beeinträchtigen; lediglich hinsichtlich der proliferativen Wirkung der Östrogene auf das Endometrium und Vaginalepithel scheint Testosteron – nicht aber DHEA – einen Hemmeffekt auszuüben.

Wegen der Wirkungen der Androgene auf die Psyche und Libido muß damit gerechnet werden, daß sich bei manchen Patientinnen eine *suchtartige Abhängigkeit* entwickelt. Damit läßt sich auch der Befund erklären, daß bei Frauen ohne Hormonsubstitution die klimakterischen Beschwerden im Durchschnitt 4,5 Jahre, unter einer Östrogentherapie 5,4 Jahre, unter einer Behandlung mit einer Östrogen-DHEA-Kombination 6,4 Jahre und mit einer Östrogen-Testosteron-Kombination sogar 12,9 Jahre andauern (455). Da es zudem unter der Behandlung mit Östrogen-Testosteron-Präparaten zu *ausgeprägten Virilisierungserscheinungen* kommen kann, sollten diese nach Möglichkeit vermieden und eine Kombination von Östrogenen mit dem schwachen Androgen DHEA (Prasteron) bevorzugt werden (455).

Von besonderer Bedeutung kann diese Therapie für postmenopausale Frauen sein, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, da bei ihnen wegen der adrenalen Suppression sämtliche Sexualsteroide erniedrigt sind.

Durch die Anwendung eines Depotpräparates aus 4 mg Östradiolvalerat und 200 mg Prasteronönanthat (DHEA-Önanthat) in Abständen von 4 Wochen können klimakterische Frauen beschwerdefrei werden. Während der Östradiolspiegel nur in den ersten zwei Wochen nach der Injektion erhöht ist (Abb. 7), geht von dem DHEA-Depot eine längere Wirkung aus. Nach Erreichen eines Maximums 4 Tage nach der Injektion mit Gipfelwerten zwischen 10 und 25 ng/ml fällt der DHEA-Spiegel langsam ab und erreicht erst nach durchschnittlich 18 Tagen die Werte vor der Behandlung (237) (Abb. 7). Das DHEA wird zu etwa 1 % über Androstendion in Testosteron umgewandelt (514), so

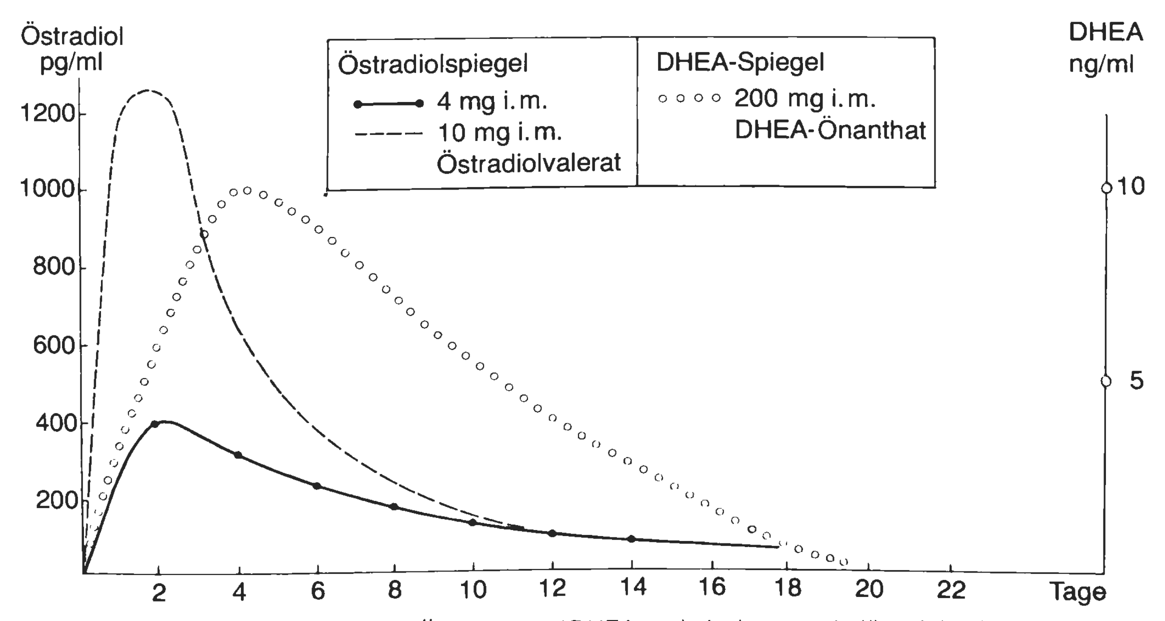


Abb. 7 Serumkonzentrationen von Östradiol und DHEA nach der intramuskulären Injektion von 4 mg Östradiolvalerat und 200 mg DHEA-Önanthat bzw. von 10 mg Östradiolvalerat (237, 736).

daß es zu *einem leichten Anstieg der beiden Androgene* im Serum kommen kann. Nach dreimaliger Injektion des Präparats im Abstand von 4 Wochen findet man bei der Hälfte der Frauen einen Testosteronspiegel von 0,8 ng/ml (669), der damit die obere Normgrenze der Frauen mit Normalzyklus erreicht. Da die Testosteronspiegel bei diesen Frauen während der dreimonatigen Behandlung eine zunehmende Tendenz zeigen, kann man von einer gewissen Kumulation ausgehen, die für den verlängerten klinischen Effekt verantwortlich sein könnte, auch wenn die Östradiol- und DHEA-Konzentrationen vor der nächsten Injektion auf die Ausgangswerte fallen. DHEA kann zwar direkt oder indirekt in Östron umgewandelt werden, doch hat dies keine merkbaren Auswirkungen auf die Östrogenspiegel. Auch die Serumkonzentrationen der Gonadotropine und der Kortikosteroide werden kaum verändert.

Die Wirkungsdauer der Injektionen von 4 mg Östradiolvalerat/200 mg DHEA-Önanthat schwankt individuell sehr stark, vermutlich in Abhängigkeit von den Östradiol-, DHEA- und Testosteronspiegeln. Im Durchschnitt beträgt sie 4 Wochen, kann aber sogar über 8 Wochen anhalten. Es kommt bei über 80 % der Frauen zu einer deutlichen Besserung oder Beseitigung der Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen, und nur bei etwa 5 % bleibt die Wirkung aus (753, 669, 736, 6). Die Wirkung tritt bereits 2 bis 4 Tage nach der Injektion ein und erreicht ihr Maximum nach der 2. oder 3. Injektion. Da sich bei mehrmaliger Anwendung die Wirkungsdauer verlängern kann, sollte man die Zeitabstände der Injektion den Bedürfnissen anpassen. Im allgemeinen sind Injektionen im Abstand von 4 Wochen ausreichend. Auch wenn es bei einem Teil der Frauen zu einem allmählichen Anstieg des Testosteronspiegels bis zur oberen Grenze des Normalbereichs und darüber kommt, *sind weder virilisierende Effekte noch androgenetische Erscheinungen* zu erwarten. Selbst eine bestehende Akne verschlechtert sich nicht. Eine Reihe subjektiver Beschwerden wie Schwindel, Nervosität, Reizbarkeit, depressive Verstimmungen, Herzklopfen, Durchblutungsstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Gedächtnis, Kopfschmerzen sowie atrophische Veränderungen des Urogenitaltrakts werden günstig beeinflußt (514). Die Behandlung kann sogar bei Libidoverlust eine Besserung bringen, allerdings nur bei älteren Frauen und erst nach mehrmonatiger Behandlung. Bei jüngeren Frauen ist nicht mit einem Erfolg zu rechnen. Gelegentlich kann vorübergehend eine Mastalgie auftreten. Durchbruchsblutungen, die bei etwa 2 bis 5 % der Frauen – vor allem zwischen dem 10. und 20. Tag nach der Injektion – registriert werden, erfordern eine Abrasio. Man findet zwar meist nur eine mäßige Proliferation des Endometriums, doch entwickelt sich bei 2 % der Frauen eine zystisch-glanduläre Hyperplasie (736, 669). DHEA beeinflußt weder die Wirkung des Östrogens auf das Endometrium noch auf das Vaginalepithel. Wenn Nebenwirkungen auftreten, so gehen sie vom Östradiol aus, da DHEA den hepatischen Stoffwechsel kaum verändert.

Bei jüngeren adipösen Frauen scheint das Präparat einen katabolen Effekt zu haben, denn es wurde über eine Abnahme des Körpergewichts um etwa 15 kg innerhalb eines Jahres berichtet (6). Möglicherweise hängt diese Wirkung mit dem bei diesen Frauen (im Vergleich zu älteren adipösen Frauen) unter der Behandlung erhöhten DHEA-Spiegeln zusammen.

Die Injektion anderer Östrogen-Androgen-Kombinationen, die als Androgenkomponente einen Testosteronester enthalten, führt zu einer starken Erhöhung der Serumkonzentrationen des Testosterons, die *Werte wie beim Mann erreichen können*. Beispielsweise steigt nach der Injektion von 4 mg Östradiolvalerat und 90 mg Testosteronönanthat der

Testosteronspiegel innerhalb von 2 Wochen auf Werte bis zu 6 ng/ml an (669). Bei diesen hohen Serumkonzentrationen macht sich der *Antiöstrogeneffekt des Testosterons* auf das Vaginalepithel und das Endometrium bemerkbar, so daß das Risiko von Blutungen und Endometriumhyperplasien zwar vermindert, aber eventuell die vaginale Anwendung einer Östrogencreme notwendig ist. Es kommt zu einer erheblichen Steigerung der Libido und der Leistungsfähigkeit, zur Besserung vieler psychischer Störungen, und das allgemeine Wohlbefinden nimmt zu. Deswegen besteht die Gefahr, daß die Patientinnen eine gewisse Abhängigkeit entwickeln, so daß ab der 3. Woche nach der Injektion, wenn der Testosteronspiegel absinkt, Entzugssymptome auftreten können.

Von besonderer Bedeutung sind die *ausgeprägten Virilisierungserscheinungen* (Klitorishypertrophie, Vertiefung der Stimme, Seborrhoe, Hirsutismus oder Akne), die bei der Anwendung von Östrogen-Testosteron-Präparaten auftreten können und auf die man die Patientin ausdrücklich hinweisen muß. Vor allem bei Frauen mit entsprechenden Berufen wie Lehrerinnen, Sängerinnen, Schauspielerinnen, Dolmetscherinnen usw. kann eine Stimmschädigung fatale Folgen haben. Die *mittlere Sprechtonhöhe sinkt deutlich ab*, gelegentlich sogar in den Bereich der männlichen Tonlage, und es kommt zu Heiserkeit und brüchiger Stimme (37). Dieser Effekt des Testosterons kann auch durch hochdosierte Östrogene nicht verhindert werden. Nach Absetzen der Androgentherapie kann die Sprechtonlage wieder die alte Höhe erreichen, doch bleibt es häufig bei einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit der Stimme.

Ein weiterer Nachteil des Einsatzes von Testosteronpräparaten sind die möglichen ungünstigen Veränderungen des Lipidstoffwechsels bzw. der Lipoproteine, die das Risiko einer Atherosklerose verstärken können.

Wegen dieser Nebenwirkungen und der nicht unerheblichen Gefahr einer Gewöhnung an das Androgen sollten Präparate, bei deren Anwendung es zu derartig hohen Testosteronspiegeln kommt, vermieden werden. Ist aber eine solche Behandlung bereits begonnen worden, sollte man versuchen, die Patientin zunächst auf ein Präparat mit DHEA umzustellen und gegebenenfalls später zu einer Östrogen-Gestagen-Therapie überzugehen. Schon bei einem Wechsel von einem Östrogen-Testosteron- auf ein Östrogen-DHEA-Präparat kann ein vorher aufgetretener Hirsutismus zurückgehen, und die Stimme kann merklich heller werden. Da es sich manchmal um einen echten Entwöhnungsvorgang handelt, kann eine Umstellung sehr schwierig sein. In solchen Fällen ist ein regelrechtes Ausschleichen notwendig, wobei die gelegentliche Gabe von oralen Androgenen hilfreich sein kann.

Eine ähnliche Steigerung der Libido, der Leistungsfähigkeit und des Wohlbefindens erreicht man auch mit *subkutanen Implantaten*, die neben 50 mg Östradiol noch 100 mg Testosteron enthalten. Zwar steigt auch unter dieser Behandlung der Testosteronspiegel stark an, doch bleibt die Serumkonzentration des freien Testosterons trotz einer deutlichen Zunahme noch im Normalbereich. Aus diesem Grunde treten androgenetische Erscheinungen weniger häufig auf als man zunächst erwarten würde. Man muß aber damit rechnen, daß es zu Veränderungen der Stimme oder zu Hirsutismus kommt (122).

Die Wirkung auf die klimakterischen Beschwerden entspricht etwa der einer alleinigen Implantation von 50 mg Östradiol. Die Gonadotropine werden stark supprimiert (130), während die Lipoproteinspiegel praktisch nicht verändert werden (122, 112). Demnach verhindern zwar die hohen Testosteronkonzentrationen im Serum den günstigen Effekt

des Östradiols auf den Fettstoffwechsel, doch ist dabei der Einfluß der Androgene geringer als bei oraler Applikation.

Durch die alleinige Behandlung mit Androgenen lassen sich die typischen klimakterischen Beschwerden *nicht* beseitigen. Wenn gleichzeitig keine Östrogenmangelerscheinungen bestehen, läßt sich ein Libidoverlust mit reinen Androgenpräparaten günstig beeinflussen. Zur Wahl steht die orale Anwendung von täglich 10 mg Mesterolon oder 40 mg Testosteronundecanoat, die Applikation von Suppositorien mit 50 mg Testosteron (zu Beginn täglich ein halbes Suppositorium eine Woche lang und anschließend zweimal wöchentlich ein Suppositorium), oder die intramuskuläre Injektion von 50 mg Testosteroncyclohexancarboxylat bzw. 40 mg Testosteronundecanoat im Abstand von 3 Wochen. Auch wenn bei diesen Dosierungen – bei nicht zu langer Anwendungsdauer – keine Virilisierungserscheinungen zu erwarten sind, so lassen sie sich doch nicht ganz ausschließen. Wie auf S. 67 ausgeführt wurde, sollte man auf diese Risiken, vor allem in bezug auf die Stimmlage, vor Behandlungsbeginn hinweisen und diesen Sachverhalt im Krankenblatt sorgfältig vermerken (ggf. gegen Unterschrift der Patientin).

Da die Androgene, vor allem bei oraler Einnahme, hinsichtlich des Leberstoffwechsels antiöstrogen wirken können, muß mit ungünstigen Veränderungen der Lipoproteine im Serum gerechnet werden, die möglicherweise das Entstehen einer Atherosklerose begünstigen können. Auf jeden Fall sollte man vor der Anwendung von Androgenen auch diese Nachteile mit der Patientin ausführlich besprechen.

Sequenztherapie mit Östrogenen und Gestagenen

Da eine länger dauernde Östrogentherapie bei Frauen mit intaktem Uterus – unabhängig davon, ob sie zyklisch oder kontinuierlich durchgeführt wird – das Risiko einer Endometriumhyperplasie (etwa 40 %) bzw. eines Endometriumkarzinoms erhöht, wird heute die zusätzliche Gabe eines Gestagens empfohlen. Wegen des günstigen Einflusses auf Brusterkrankungen kann der Zusatz eines Gestagens auch bei hysterektomierten Frauen von Vorteil sein.

Sofern eine Patientin akzeptiert, daß regelmäßige Entzugsblutungen auftreten, kann eine zyklische Östrogen-Gestagen-Therapie durchgeführt werden. Da die Gestagene die Wirkung der Östrogene auf klimakterische und atrophische Beschwerden sowie den Knochenabbau nicht beeinträchtigen, sollte bei der Auswahl des Typs und der Dosis des Östrogens entsprechend den Empfehlungen für die reine Östrogentherapie vorgegangen werden. Bei der Wahl des Gestagens sollte im Hinblick auf die Atheroskleroseprophylaxe den Progesteronderivaten der Vorzug gegeben werden, da die Nortestosteronderivate den günstigen Einfluß der Östrogene – der bei den natürlichen Östrogenen nicht so stark ist wie beim Äthinylöstradiol – verhindern können. Beispielsweise wird der HDL-Cholesterinspiegel durch die zyklische Behandlung mit 2 mg Östradiolvalerat und 0,25 mg Levonorgestrel um 30 % reduziert. Der Anwendungsdauer des Gestagens kommt eine größere Bedeutung zu als der Dosis. Es konnte gezeigt werden, daß die 5- bis 7tägige zyklische Anwendung selbst hoher Gestagendosen nicht ausreicht, um eine Endometriumhyperplasie zuverlässig zu verhindern. Dies gelingt aber – sogar mit relativ niedrigen Dosen –, wenn das Gestagen an 10 bis 13 Tagen pro Einnahmezyklus gegeben wird, und zwar unabhängig von der Art des Östrogens.*

Empfohlen wird folgendes Therapieschema, wobei man mit einer möglichst niedrigen Dosis beginnen sollte:

Tag 1 bis 12: Östrogen (z. B. 1 bis 2 mg Östradiol oder Östradiolvalerat),
Tag 13 bis 25: Östrogen + Gestagen (z. B. 1 mg Östradiol oder Östradiolvalerat + 1 mg Norethisteronacetat oder 2 mg Chlormadinonacetat oder Medroxyprogesteronacetat,
Tag 26 bis 30: Einnahmepause (oder weiterhin Östrogen, wenn in der Einnahmepause wieder Beschwerden auftreten).

Bei niedrigen Östrogendosen (1 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat oder 0,625 mg konjugierter Östrogene) reichen vermutlich 0,5 mg Norethisteron, 1 mg Chlormadinonacetat oder 1 mg Medroxyprogesteronacetat aus. Bei höheren Östrogendosen (2 bis 4 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat) wird die Gabe von 1 bis 2 mg Norethisteron, Medroxyprogesteronacetat oder Chlormadinonacetat empfohlen. Höhere Gestagendosen sind lediglich bei der Therapie bestehender Hyperplasien (z. B. 5 mg Norethisteronacetat) erforderlich (s. S. 192).

Die Praxis zeigt, daß es viele Frauen zunächst ablehnen und lieber klimakterische Beschwerden in Kauf nehmen, als weiterhin oder erneut in einem Alter, in welchem man diese Probleme überstanden zu haben glaubt, durch menstruelle Blutungen belästigt zu werden. Es hat sich aber gezeigt, daß dies von etwa 90 % der Frauen akzeptiert wird, wenn der Sinn der Behandlung ausreichend erklärt wird. Allerdings müssen die Argumente dann auch durch einen deutlichen Therapieerfolg untermauert werden. Wenn eine Patientin das 55. Lebensjahr überschritten hat, ist es erfahrungsgemäß schwieriger, die Patientin vom Sinn und der Notwendigkeit der Behandlung und der damit oft unvermeidbaren Entzugsblutungen zu überzeugen. Dabei handelt es sich um regelmäßig auftretende Blutungen, die 1 bis 3 Tage nach der letzten gestagenhaltigen Tablette beginnen, leichter sind als normale Menstruationen und 3 bis 4 Tage andauern. Sie können gelegentlich auch ausbleiben, insbesondere bei niedrigen Östrogendosen und einem niedrigen endogenen Östrogenspiegel. Durchbruchsblutungen treten bei 5 bis 10 % der Patientinnen auf und sind damit seltener als bei Frauen, die eine reine Östrogentherapie erhalten. Regelmäßige Menstruationen findet man um so häufiger, je höher die Östrogendosis ist (s. S. 199). Bei übermäßig starken Blutungen sollte die Östrogendosis reduziert bzw. die Gestagendosis erhöht werden.

Unter einer Sequenztherapie mit 1 mg Östradiol/0,5 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat kommt es nur bei einem Drittel der Patientinnen zu regelmäßigen Entzugsblutungen, da das Endometrium meist inaktiv ist. Die Hitzewallungen werden bei vielen Patien-

* In der Literatur werden unterschiedliche Angaben gemacht, wie lange ein Gestagen eingenommen werden muß, um eine Endometriumshyperplasie oder -karzinom zu verhindern. Die Dauer von 13 Tagen gilt eindeutig als ausreichend (304, 881), andere Autoren sprechen von 10 bis 14 Tagen. Für die Patientin dürfte eine Einnahmedauer von 2 Wochen pro Monat am leichtesten zu kontrollieren sein. Auf der anderen Seite stehen konfektionierte Sequenzpräparate zur Verfügung, die nur für die Dauer von 10 Tagen ein Gestagen enthalten. Wenn nicht a priori eine Endometriumshyperplasie vorgelegen hat oder das Östrogen sehr hoch dosiert ist, dürfte der protektive Effekt dieser Präparate ausreichend sein. Die im folgenden Text voneinander abweichenden Zahlenangaben sind als Zitate aus der Literatur zu verstehen.

tinnen gebessert und der Kupperman-Index (s. S. 150) um mehr als 30 % reduziert. Bei Anwendung eines Sequenzpräparats mit 2 mg Östradiol/1 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat treten bei zwei Dritteln der Frauen regelmäßige Blutungen auf. Zwischenblutungen werden bei 5 % der Frauen registriert, allerdings zum Teil im Zusammenhang mit dem Vergessen der Tabletteneinnahme. Möglicherweise ist auch die Östrogendosis zu niedrig. Dabei entwickelt sich in vielen Fällen aus einem atrophischen ein sekretorisches Endometrium. Die Hitzewallungen werden deutlich gebessert und der Kupperman-Index um mehr als 40 % verringert. Werden 4 mg Östradiol/2 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat zyklisch gegeben, so weisen 80 % der Frauen regelmäßige Blutungen auf. Dabei kommt es nicht zu Hyperplasien des Endometriums. Die Hitzewallungen verschwinden fast immer, und der Kupperman-Index nimmt um 70 % ab.

Nur wenn es unter einer solchen Sequenztherapie zu Zwischen- oder Dauerblutungen kommt, ist eventuell eine Kürettage notwendig. Bleibt unter einer zyklischen Östrogen-Gestagen-Therapie die Entzugsblutung aus, so kann ein relativ hoher endogener Östrogenspiegel die Ursache sein, vor allem bei Frauen in der Prämenopause. In einem solchen Fall kann ein Versuch mit einer höheren Gestagendosis gemacht werden.

Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen

Wenn die Patientin nicht gewillt ist, weiterhin zu menstruieren, oder wenn sie an den einnahmefreien Tagen an Hitzewallungen leidet, bietet sich eine *kontinuierliche Kombinationstherapie* mit Östrogenen und Gestagenen als therapeutische Alternative an. Dabei beeinträchtigt das Gestagen die günstigen Wirkungen der Östrogene ebensowenig wie bei der Sequenztherapie. Die Behandlung mit Kombinationspräparaten ist für Frauen mit relativen Kontraindikationen für Östrogene weniger riskant als andere Formen der Östrogensubstitution, da das Gestagen bis zu einem gewissen Maße einen permanenten protektiven Effekt ausübt bzw. östrogenbedingte Störungen – mit Ausnahme von Gallenblasenerkrankungen – günstig beeinflußt.

Bei geeigneter Zusammensetzung des Präparats – günstig ist vor allem eine niedrige Östrogendosis – kommt es bei 2 Dritteln der Patientinnen sofort und bei den übrigen innerhalb weniger Monate zur Amenorrhoe. Dabei sollte die Dosierung des Östrogens und Gestagens individuell angepaßt werden (s. S. 200). Durchbruchsblutungen treten am häufigsten im ersten Monat auf (bei etwa 40 %), nehmen danach aber ständig ab. Schon nach 3 Monaten besteht bei ca. 90 % der Frauen eine Amenorrhoe und nach 12 Monaten spielen Durchbruchsblutungen praktisch keine Rolle mehr. Es kommt zu einer Atrophie des Endometriums (s. Abb. 47), so daß auch beim Auftreten von Durchbruchsblutungen nicht unbedingt eine Abrasio erforderlich ist, zumindest in der Anfangsphase der Therapie. Empfohlen werden Dosierungen von 1 bis 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat oder 0,625 mg konjugierter Östrogene und 0,35 bis 2 mg Norethisteronacetat oder 1 bis 2 mg Chlormadinonacetat bzw. Medroxyprogesteronacetat. Wegen der bereits erwähnten ungünstigen Auswirkungen der Nortestosteronderivate auf die Lipoproteine sollten auch bei der Kombinationstherapie die Progesteronderivate bevorzugt werden.

Auch bei dieser Therapieform ist die Wirkung auf die klimakterischen Beschwerden von der Östrogendosis abhängig. Mit Kombinationen aus 1 mg Östradiol/0,5 mg Östriol/1 mg Norethisteronacetat werden die Hitzewallungen bei 80 %, mit 2 mg Östradiol/1 mg Östriol/1 mg Norethisteronacetat bei 90 % und mit 4 mg Östradiol/2 mg Östriol/1 mg

Norethisteronacetat bei 99 % beseitigt. In entsprechender Weise werden auch atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt gebessert; der karyopyknotische Index steigt unter einem Kombinationspräparat, das 1 mg Östradiol enthält, von 7 auf 16 %, und mit 2 mg Östradiol auf 26 %.

Der Blutdruck wird durch die Therapie nicht verändert; es kann sogar bei einer niedrigdosierten Östrogenkomponente zu einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks kommen. Die Leberfunktion und das Thromboserisiko werden nicht beeinflußt. Das Körpergewicht kann während der ersten drei Monate vorübergehend ansteigen, normalisiert sich dann aber wieder. Bei Anwendung eines hochdosierten Östrogens kann es zur Mastalgie kommen, die aber bei Reduktion des Östrogenanteils wieder zurückgeht.

Gestagene

Wenn Östrogene kontraindiziert sind (s. Tab. 4), bietet sich als Alternative die Therapie mit *hochdosierten Gestagenen* an. Da die Nortestosteronderivate (Norethisteron, Norgestrel, Desogestrel, Danazol usw.) den Serumspiegel der Lipoproteine in ungünstiger Weise verändern, und damit ein gewisses atherogenes Risiko bedeuten, sollten dazu nur Progesteronderivate angewandt werden.

Bei Hitzewallungen und Schlaflosigkeit sowie zur Osteoporoseprophylaxe haben sich in erster Linie Medroxyprogesteronacetat, aber auch Megestrolacetat und Dydrogesteron als wirksam erwiesen. Allerdings können Gestagene die Östrogene bei der Behandlung der Genitalatrophie nicht ersetzen. Bei Vorliegen einer Dyspareunie kann dann höchstens der Einsatz von geeigneten Lubrikantien eine Besserung bringen.

Hitzewallungen und Schlaflosigkeit werden bei einer täglichen Einnahme von 20 mg Medroxyprogesteronacetat um 70 bis 80 % reduziert. Die Dosis von 10 mg ist zwar auch wirksam, doch ist die Besserung in vielen Fällen nicht ausreichend. Bei wenigen Frauen treten Schmierblutungen auf. Wird die sehr hohe Dosis von zweimal 100 mg Medroxyprogesteronacetat täglich eingenommen, so werden die Hitzewallungen bei 80 % der Patientinnen beseitigt, doch kommt es bei einem Drittel der Patientinnen zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Auch unter einer oralen Therapie mit täglich 80 mg Megestrolacetat verschwinden die Hitzewallungen fast völlig.

Normalerweise ist zwar die orale Einnahme von 10 bis 20 mg Medroxyprogesteronacetat täglich zu empfehlen, da auf diese Weise Dosis und Wirkung leichter zu kontrollieren sind. In bestimmten Fällen kann aber ein injizierbares Depotpräparat besser geeignet sein, z. B. das *Depot-Medroxyprogesteronacetat*, das normalerweise als sogenannte Dreimonatsspritze zur Kontrazeption eingesetzt wird. In dieser Dosierung kann das Gestagen nämlich Hitzewallungen und Schweißausbrüche deutlich reduzieren und dürfte auch zur Osteoporoseprophylaxe geeignet sein. Allerdings kann es die Östrogene bei der Behandlung der Genitalatrophie und zur Atheroskleroseprophylaxe nicht ersetzen.

Durch die intramuskuläre Injektion der mikrokristallinen Suspension des Medroxyprogesteronacetats bildet sich an der Injektionsstelle ein kristallines Depot, von dem aus das Gestagen langsam an den Kreislauf abgegeben wird. Nach Erreichen eines Maximums an etwa dem 10. Tag fällt der Serumspiegel des Gestagens nur langsam ab, so daß man teilweise noch nach 6 Monaten die Substanz im Serum nachweisen kann (802). Aller-

dings gibt es dabei große individuelle Unterschiede, und die Wirkungsdauer schwankt zwischen 8 und 20 Wochen.

Schon eine Woche nach der Injektion ist eine deutliche Besserung der vasomotorischen Symptome festzustellen, wobei es kaum Unterschiede in der Wirkung von 50, 100 oder 150 mg gibt (802). Regelmäßige Injektionen von 150 mg Medroxyprogesteronacetat im Abstand von 2 bis 4 Wochen führen zu einer raschen Besserung der Hitzewallungen bei 70% der Frauen und bei einem Drittel sogar zu ihrer völligen Beseitigung.

Nur bei etwa 20% der Patientinnen tritt kein Effekt ein (544, 636). Damit entspricht der Therapieerfolg dem einer Behandlung mit täglich oral 0,6 mg konjugierter Östrogene. Als Nachteil einer solchen Therapie sind die häufigen Injektionen sowie die Tatsache, daß ein rasches Absetzen nicht möglich ist, zu betrachten.

In hohen Dosierungen normalisiert Medroxyprogesteronacetat die Calcium-Kreatinin- und die Hydroxyprolin-Kreatinin-Ausscheidung, ein Hinweis auf eine *Hemmung der Knochenresorption* (544). Als Nebenwirkungen werden eine Gewichtszunahme, Ödeme, Brustbeschwerden, Depressionen, Unterleibsbeschwerden, Dysmenorrhoe, aber keine Veränderungen des Blutdrucks registriert. Die Gonadotropinspiegel werden um mehr als die Hälfte reduziert, die meisten anderen Serumparameter, z. B. die Konzentrationen des TBG, Thyroxins, Aldosterons, der adrenalen Androgene sowie der Gerinnungsfaktoren, jedoch nicht beeinflußt. Auch das Muster der Lipoproteine wird nur geringfügig verändert.

Ein wichtiger Vorteil dieser Behandlungsweise ist darin zu sehen, daß das Endometrium atrophisch wird und *damit Endometriumhyperplasien verhindert werden.* Es kann gelegentlich zu unregelmäßigen Blutungen kommen, vor allem in der Perimenopause. Meistens hören sie auf, wenn die Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat unterbrochen wird; bei Wideraufnahme der Therapie treten sie dann nur noch selten oder nicht mehr auf. Manchmal lassen sich solche Blutungen auch durch zusätzliche Einnahme von täglich 5 bis 10 mg Medroxyprogesteronacetat beenden (285). Kommt es nicht zu einem Sistieren der Blutungen, ist eine Kürettage angezeigt.

Die Anwendung der Gestagene zur Therapie dysfunktioneller Blutungen oder von Hyperplasien des Endometriums ist auf S. 192 und S. 211 beschrieben.

Kontraindikationen

Es gibt nur wenige echte Kontraindikationen für eine adäquate Substitutionstherapie mit Östrogenen, die für die Frau als natürlich zu bezeichnen sind. Die meisten der häufig noch angegebenen Kontraindikationen *beruhen auf Erfahrungen mit Ovulationshemmern* bzw. mit Äthinylöstradiol und Mestranol, die als synthetische Östrogene mit einer Äthinylgruppe nur langsam inaktiviert werden und dadurch einen ausgeprägten Effekt auf den Leberstoffwechsel sowie auf verschiedene Zielorgane haben. Die Verwendung dieser synthetischen Östrogene in den oralen Kontrazeptiva ist nötig, da die Hemmung der Ovulation und eine ausreichende Zykluskontrolle nur mit oral stark wirksamen Steroiden möglich und dies bisher mit natürlichen Östrogenen noch nicht in vergleichbarem Maße gelungen ist.

Im Gegensatz dazu will man mit einer Substitutionstherapie in der Peri- oder Postmeno-

pause *die fehlenden endogenen Östrogene ersetzen*, wofür sich Östradiol (oder Verbindungen, aus denen Östradiol rasch freigegeben wird) am besten eignet. Auch Östron, das in Östradiol umgewandelt wird und mit diesem in einem physiologischen Gleichgewicht steht, sowie das schwächer wirksame Östriol zählen zu den natürlichen Östrogenen, die bei nicht zu hoher Dosierung keine der den Ovulationshemmern zugeschriebenen ernsten Nebenwirkungen hervorrufen, *sondern eher günstige Auswirkungen auf den allgemeinen Gesundheitszustand haben*. Bei den konjugierten Östrogenen ist schon eher mit einem Effekt auf den hepatischen Stoffwechsel zu rechnen, da diese Präparate mit den Equilinderivaten Steroide enthalten, die bei der Frau nicht vorkommen.

Zu den *absoluten Kontraindikationen* zählen eigentlich nur östrogenabhängige Brust- und Endometriumkarzinome und maligne Melanome sowie vaginale Blutungen unklaren Ursprungs. Bei diesen Patientinnen sind zur Behandlung der vasomotorischen Beschwerden sowie zur Osteoporoseprophylaxe Gestagene, insbesondere Medroxyprogesteronacetat, geeignet, da sie gleichzeitig eine mitosehemmende Wirkung entfalten. Allerdings lassen sich mit ihnen keine atrophischen Beschwerden beseitigen (s. S. 170). Bei länger bestehenden Mammakarzinomen – wenn mindestens für 5 Jahre nach der Operation keine Metastasen aufgetreten sind – können Östrogene nur als relativ kontraindiziert betrachtet werden. Bei atrophischen Beschwerden ist eine niedrig-dosierte lokale Östriolgabe zu vertreten, ansonsten sollten niedrig-dosierte Östrogene nur in Kombination mit einem Gestagen angewandt werden.

Zu den *relativen Kontraindikationen* zählen akute und chronische Lebererkrankungen und Gallenblasenerkrankungen, Pankreatitis, Ödeme bzw. Neigung zu Ödemen, Endometriose, Myome und Fibroide des Uterus, Endometriumhyperplasien, Mastopathien, Hypertriglyceridämie, schwerer Diabetes mellitus, thromboembolische Erkrankungen, Thrombophlebitiden und ausgeprägte Varikosen (Tab. 4).

Insbesondere ist auch auf eine mögliche Vorgeschichte solcher Erkrankungen zu achten. Bei relativen Kontraindikationen sollten Östrogene nur bei echten Manifestationen eines Östrogenmangels verordnet werden, wobei auf eine möglichst niedrige Dosierung, eine auf die Notwendigkeit begrenzte Therapiedauer und eine sorgfältige Überwachung der Patientinnen geachtet werden muß. Zur Therapie sollten nur Östriol- oder Östradiolpräparate eingesetzt werden; dabei sollte je nach Indikation bzw. Kontraindikation die

Tabelle **4** Absolute und relative Kontraindikationen für eine Substitution mit Östrogenen

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Mammakarzinom Endometriumkarzinom malignes Melanom unklare bzw. undiagnostizierte vaginale Blutungen	akute und chronische Lebererkrankungen Gallenblasenerkrankungen Pankreatitis Ödeme schwerer Diabetes mellitus Hypertriglyceridämie Mastopathie Endometriumhyperplasie thromboembolische Erkrankungen, Varikose, Thrombophlebitiden Endometriose Myome und Fibroide des Uterus

Möglichkeit einer lokalen oder transdermalen Applikation im Auge behalten werden. In den meisten Fällen sind niedrig-dosierte Östradiolpräparate in Kombination mit niedrig-dosierten Gestagenen (z. B. 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat oder 1 mg Chlormadinonacetat, d. h. jeweils ½ Tablette/Tag) zu bevorzugen (s. S. 70). Gestagene vom Nortestosterontyp sind zu vermeiden, da sie aufgrund ihrer Äthinylgruppe den Leberstoffwechsel stärker beeinflussen und das Lipoproteinmuster in ungünstiger Weise verändern.

Bei *Lebererkrankungen* sollte eine parenterale Applikationsform mit niedrigen Dosen von Östriol (vaginal) oder Östradiol (Hautpflaster) bevorzugt werden, da damit die primäre Leberpassage vermieden wird. Das gleiche trifft für Cholestase, Cholezystitis und Cholelithiasis zu. Bei einer ausgeheilten Hepatitis sind Östrogene nicht kontraindiziert. Da eine Östrogenbehandlung zu einem Anstieg der Triglyceride führt und eine Hypertriglyceridämie ein Risikofaktor für eine Pankreatitis bedeutet, stellen sowohl eine Hypertriglyceridämie als auch eine bestehende oder gewesene Pankreatitis eine relative Kontraindikation dar.

Eine niedrig-dosierte Substitutionstherapie führt normalerweise nicht zu einer bleibenden Verschlechterung der Glucosetoleranz. Trotzdem sollte bei entsprechender Vorgeschichte die Patientin sorgfältig überwacht werden (OGTT alle 6 bis 12 Monate), insbesondere bei Vorliegen einer Adipositas. Bei manifestem Diabetes mellitus sollte möglichst niedrig dosiert und die Patientin regelmäßig kontrolliert werden.

Es gibt bisher keine Berichte über ungünstige Auswirkungen einer Östrogensubstitution bei Frauen mit Vorgeschichte von Thrombosen. Östriol und Östradiol in niedriger Dosierung verändern – insbesondere bei parenteraler Applikation – weder das extrinsische noch das intrinsische Blutgerinnungssystem oder die Plättchenaggregation. Deshalb ist eine niedrig-dosierte Substitution mit den natürlichen Östrogenen *bei Vorliegen oder Vorgeschichte einer thromboembolischen Erkrankung nicht kontraindiziert*. Entsprechendes gilt für die Hypertonie. Trotzdem sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden; es kann in den Monaten einer Östrogentherapie zu einem geringfügigen Anstieg des Blutdrucks kommen, der sich aber fast immer normalisiert. Lediglich bei der Anwendung konjugierter Östrogene kann es im Einzelfall zu einem stärkeren Blutdruckanstieg kommen. Eine adäquate Behandlung mit Östriol oder Östradiol kann langfristig sogar zu einer Senkung des Blutdrucks führen.

Eine *Endometriose* kann in der Postmenopause durch eine Östrogentherapie reaktiviert werden. Bei Vorliegen eines *Uterus myomatosus* können Blutungen auftreten; wenn niedrige Östrogendosen verwendet werden, erfolgt nur selten eine Größenzunahme. Allerdings ist die normalerweise im Klimakterium stattfindende Rückbildung von Myomen unter einer Östrogentherapie verlangsamt. Auf jeden Fall sollte die Östrogenbehandlung mit Gestagenen kombiniert werden. Das Vorgehen bei einer Hyperplasie des Endometriums ist auf S. 192 beschrieben.

Bei bestehender Mastopathie sollten Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate zur Anwendung kommen.

Patientinnen, die vor längerer Zeit wegen eines *Mamma- oder Endometriumkarzinoms* operiert worden waren und bei denen seit mindestens 5 Jahren keine Metastasen aufgetreten sind, können mit Östriol oder Östradiol in niedrigen Dosierungen und kombiniert mit einem Gestagen behandelt werden, sofern die alleinige Behandlung mit Gestagenen

nicht ausreichend ist. Liegt die Operation weniger als 5 Jahre zurück, so sollten keine Östrogene angewandt werden.

Bei operierten oder bestrahlten *Zervixkarzinomen* sind niedrig-dosierte natürliche Östrogene nicht kontraindiziert.

Falls die Gabe von Östriol oder Östradiol nicht in Frage kommt, sollten die Hitzewallungen mit Gestagenen vom Progesterontyp in höherer Dosierung (10 bis 20 mg) behandelt werden (s. S. 171); dies kann gleichzeitig als Osteoporoseprophylaxe betrachtet werden. Als Alternative steht zur Therapie vasomotorischer Beschwerden Clonidin zur Verfügung. Andere Beschwerden wie depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen usw. können mit entsprechenden Medikamenten (Hydergin oder Dihydergot, ß-Blocker, Calciumantagonisten, Tryptophan/Vitamin B_6) behandelt werden. Antidepressiva, Tranquilizer und Sedativa sollten nur eingesetzt werden, wenn sie unbedingt notwendig sind.

Bei einzelnen in Frage kommenden Erkrankungen sollte an eine zusätzliche internistische Therapie gedacht werden; z. B. an den Einsatz von Antikoagulantien bei thromboembolischen Erkrankungen. Bei Leber- oder Gallenerkrankungen sollte eine Diätberatung in Anspruch genommen werden.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Ein Absetzen der Östrogene ist notwendig bei Auftreten von unerwarteten vaginalen Blutungen, Mamma- und Endometriumkarzinom, malignem Melanom, bei akuter Hepatitis, Gallenbeschwerden, anhaltender Übelkeit, Verstärkung von Migräne und Kopfdruck, bei allergischen Reaktionen, Vergrößerung des Uterus und tiefen Beinvenenthrombosen sowie gegebenenfalls vor einer endokrinologischen Untersuchung. Bezüglich einer weiteren Behandlung klimakterischer Beschwerden sollte man sich an den Indikationen und Kontraindikationen orientieren.

Unter einer sachgerechten Östrogensubstitution kommt es nur selten zu Nebenwirkungen. Wie bereits bei den Kontraindikationen erwähnt, steigt unter einer Östrogenbehandlung das Risiko eines Hochdrucks, von thromboembolischen Erkrankungen, Schlaganfällen, Myokardinfarkten oder eines Diabetes nicht an. Auch subjektive Beschwerden spielen keine besondere Rolle.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Östrogene zurückzuführen sind, treten vor allem während der ersten Monate einer Therapie auf und verschwinden meist im weiteren Verlauf der Behandlung bzw. bei einer Reduktion der Dosis. Zu ihnen zählen u. a. Mastalgie, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Ödeme, Kopfschmerzen, Schmerzen im Becken und Reizbarkeit. Sie treten bei etwa 5 bis 10% der Frauen auf, und zwar sowohl bei einer Östrogen- als auch bei einer Östrogen-Gestagen-Therapie. Die Beschwerden können gelegentlich durch das Gestagen verstärkt werden (z. B. abdominale Krämpfe oder Dysmenorrhoen) und bessern sich häufig bei einem Wechsel des Gestagens. Andernfalls kann die Einnahme von Prostaglandinhemmern (Aspirin, Naproxen) Linderung bringen. Bei Ödemen ist manchmal – wenn eine Dosisreduktion keinen Erfolg bringt – der Einsatz eines Diuretikums erforderlich.

Zu den *Nebenwirkungen,* die man der Wirkung der Gestagene zuschreibt, zählen Schmierblutungen, Dysmenorrhoen, Depressionen, Unterleibsbeschwerden, Ödeme

und Mastalgie. Mit hohen Dosierungen kommt es bei über einem Drittel der Frauen zu einer Gewichtszunahme von mehr als 3 kg, die nicht unbedingt auf eine Wasserretention zurückgeht, sondern möglicherweise durch eine Steigerung des Appetits zustande kommt. Manchmal findet man auch einen geringen Blutdruckanstieg. Bei der Verwendung von Nortestosteronderivaten ist darauf zu achten, daß die Lipoproteine in ungünstiger Weise verändert werden können, so daß das Risiko einer Atherosklerose ansteigt.

Da einige dieser Beschwerden von einer Überdosierung der Östrogene ausgehen können, sollten die jeweiligen Symptome grundsätzlich mit der minimalen effektiven Dosis behandelt werden. Dies gilt ebenfalls für die Therapie mit Sequenz- und Kombinationspräparaten, wobei auch eine relativ niedrige Gestagendosis völlig ausreichend ist. Erst wenn der therapeutische Effekt ungenügend ist, kann die Östrogendosis erhöht werden. Dabei kann es vorkommen, daß Nebenwirkungen auftreten, die als östrogenabhängig betrachtet werden können.

Dazu zählen vor allem Ödeme und Mastalgie, die möglicherweise auf einen Anstieg des Vasopressinspiegels zurückgehen. Hier ist eine Reduktion der Östrogendosis anzustreben bzw. eine Zusatzbehandlung mit Diuretika. Zu Beginn einer Behandlung mit Östrogenen kommt es häufig durch eine geringfügige Wasserretention zu einer leichten Gewichtszunahme, die oft überschätzt wird und meist wieder zurückgeht. Eine deutliche und dauerhafte Erhöhung des Körpergewichts – wenn man von den Ödemen absieht – tritt unter einer Östrogensubstitution nicht auf. Im Gegenteil, die häufig in der Perimenopause zu beobachtende Gewichtszunahme – aus welchen Gründen auch immer – wird durch eine Östrogensubstitution meist verhindert.

Auch andere Beschwerden wie zervikaler Fluor (Hypersekretion), Kopfdruck, Kopfschmerzen, Wadenkrämpfe und Hyperpigmentierung können die Folge einer zu hohen Östrogendosis sein.

Von besonderer Bedeutung sind Endometriumhyperplasien, die bei zu langer ungehinderter Östrogeneinwirkung entstehen, und zwar um so mehr, je höher die Dosis ist. In diesen Fällen ist zunächst eine Gestagenbehandlung angezeigt (s. S. 192). Unregelmäßige Blutungen während einer Östrogentherapie stellen ein Alarmzeichen dar, das eine komplette gynäkologische Untersuchung mit zytologischem Abstrich und Endometriumbiopsie bzw. Abrasio erfordert. In seltenen Fällen kann der Uterus durch übermäßige Zunahme des Bindegewebes eine Größe erreichen, die etwa der 14. Schwangerschaftswoche entspricht. Diese Veränderung geht aber innerhalb von 3 bis 4 Monaten nach Absetzen der Östrogene wieder zurück.

Unter einer Behandlung mit konjugierten Östrogenen (nicht aber bei Anwendung von Östriol oder Östradiol!) kann es zu Änderungen im Tryptophanstoffwechsel kommen; der Mangel kann durch Gabe von Vitamin B_6 ausgeglichen werden, doch ist eine Umstellung auf Östriol oder Östradiol sinnvoller.

Magen- und Darmbeschwerden können als Nebenwirkung der Östrogene auftreten, doch sollte auch an einen Plazeboeffekt gedacht werden. Bei Auftreten solcher Beschwerden sollte man das Präparat nach dem Essen mit viel Flüssigkeit einnehmen, und zwar am besten abends, damit die Übelkeitsphase in die Zeit des Schlafs fällt.

Normalerweise kommt es unter einer adäquaten Östrogensubstitution nur selten zu einer Hypertonie und zu thromboembolischen und zerebrovaskulären Erkrankungen. Im Ge-

genteil, das Risiko einer Atherosklerose wird sogar reduziert und der allgemeine Gesundheitszustand gebessert. Trotzdem sollte bei einem guten Therapieerfolg mit einer höheren Östrogendosis nach einiger Zeit versucht werden, die Dosierung zu reduzieren, sofern sich die Beschwerden nicht wieder verschlimmern.

Bei der Anwendung von Androgenen oder androgenhaltigen Kombinationen muß mit androgenetischen oder Virilisierungserscheinungen gerechnet werden. Gelegentlich kommt es auch zu einer Steigerung der Libido (s. S. 64).

In Tab. **5** sind die zur Therapie des klimakterischen Syndroms verwendeten Hormonpräparate zusammengestellt.

Tabelle **5** Hormonpräparate zur Therapie des klimakterischen Syndroms

ÖSTROGENE (orale Applikation)		
Östradiol	Progynova 21 mite	1 mg Östradiolvalerat
Östradiolvalerat	Neo Östrogynal	1 mg Östradiolvalerat + 2 mg Östriol
	Progynova	2 mg Östradiolvalerat
	Progynova 21	2 mg Östradiolvalerat
	Östrogynal sine	2 mg Östradiolvalerat
	Estrifam	2 mg Östradiol + 1 mg Östriol
	Estrifam forte	4 mg Östradiolvalerat + 2 mg Östriol
Östriol	Gynäsan 350	0,35 mg Östriol
	Gynäsan 1000	1 mg Östriol
	Ovestin	1 mg Östriol
	Hormomed	1 mg Östriol
	Oekolp-Tabletten	1 mg Östriol
	Synapause	2 mg Östriolsuccinat
	Ovo-Vinces	2 mg Östriol
konjugierte Östrogene	Presomen mite	0,3 mg konjugierte Östrogene
	Transannon mite	0,625 mg konjugierte Östrogene
	Presomen spezial	0,6/0,9/1,25 mg konjugierte Östrogene
	Presomen	1,25 mg konjugierte Östrogene
	Transannon	1,25 mg konjugierte Östrogene
	Oestro-Feminal	1,25 mg konjugierte Östrogene
	Conjugen	0,8 mg Östronsulfat + 0,2 mg Equilinsulfat
Äthinylöstradiol	Progynon C	20 μg Äthinylöstradiol
	Ovowop	10 μg Äthinylöstradiol + 3 μg Östron + 1 μg Östradiol
ÖSTROGENE (vaginale Applikation)		
Östriol	Oekolp (Supp.)	30 μg Östriol
	Ovestin (Ovul.)	0,5 mg Östriol
	Ortho-Gynest (Ovul.)	0,5 mg Östriol
	Ortho-Gynest (Creme)	0,5 mg Östriol/g
	Ovestin (Creme)	1 mg Östriol/g
	Oekolp (Creme)	1 mg Östriol/g
ÖSTROGENE (intramuskuläre Applikation)		
Östradiolvalerat	Progynon-Depot-10	10 mg Östradiolvalerat/ml
ÖSTROGENE (transdermale Applikation)		
Östradiol	Estraderm TTS/25	2 mg Östradiol (25 μg/Tag)
	Estraderm TTS/50	4 mg Östradiol (50 μg/Tag)
	Estraderm TTS/100	8 mg Östradiol (100 μg/Tag)

Tabelle **5** (Fortsetzung)

Präparat	Zusammensetzung
ÖSTROGENE/ANDROGENE (orale Applikation)	
Gyno-Hormetten	0,25 mg Östronsulfat + 0,1 mg Östriol + 20 mg Prasteronsulfat (DHEA-S)
ÖSTROGENE/ANDROGENE (intramuskuläre Applikation)	
Gynodian Depot	4 mg Östradiolvalerat + 200 mg Prasteronenanthat (DHEA-Enanthat) /ml
Primodian Depot	4 mg Östradiolvalerat + 90,3 mg Testosteronenanthat/ml
Femovirin	3,5 mg Östradiolcipionat + 90 mg Testosteroncipionat/ml
Lynandron	1 mg Östradiolbenzoat + 4 mg Östradiolphenylpropionat + 20 mg Testosteronpropionat + 40 mg Testosteron-3-phenylpropionat + 40 mg Testosteron-4-methylpentanoat
ÖSTROGENE/GESTAGENE (SEQUENZPRÄPARATE) (orale Applikation)	
Cyclo Östrogynal	11 Tabl. 1 mg Östradiolvalerat + 2 mg Östriol
	10 Tabl. 1 mg Östradiolvalerat + 2 mg Östriol + 0,25 mg Levonorgestrel
Cyclo Progynova	11 Tabl. 2 mg Östradiolvalerat
	10 Tabl. 2 mg Östradiolvalerat + 0,5 mg Norgestrel
Trisequens	12 Tabl. 2 mg Östradiol + 1 mg Östriol
	10 Tabl. 2 mg Östradiol + 1 mg Östriol + 1 mg Norethisteronacetat
	6 Tabl. 1 mg Östradiol + 0,5 mg Östriol
Presomen compositum	10 Tabl. 1,25 mg konjugierte Östrogene
	10 Tabl. 1,25 mg konjugierte Östrogene + 5 mg Medrogeston
Trisequens forte	12 Tabl. 4 mg Östradiol + 2 mg Östriol
	10 Tabl. 4 mg Östradiol + 2 mg Östriol + 1 mg Norethisteronacetat
	6 Tabl. 1 mg Östradiol + 0,5 mg Östriol
ÖSTROGENE/GESTAGENE (KOMBINATIONSPRÄPARATE) (orale Applikation)	
Primosiston	10 μg Äthinylöstradiol + 2 mg Norethisteronacetat
Menova	20 μg Äthinylöstradiol + 2 mg Chlormadinonacetat
Kliogest	2 mg Östradiol + 1 mg Östriol + 1 mg Norethisteronacetat
GESTAGENE (PROGESTERONDERIVATE) (orale Applikation)	
Gestafortin	2 mg Chlormadinonacetat
Clinovir	5 mg Medroxyprogesteronacetat
G-Farlutal 5 mg	5 mg Medroxyprogesteronacetat
Prothil 5	5 mg Medrogeston
Duphaston	10 mg Dydrogesteron
Niagestin 15	15 mg Megestrolacetat
Prothil 25	25 mg Medrogeston
Megestat 40	40 mg Megestrolacetat
Clinovir 100 mg	100 mg Medroxyprogesteronacetat
GESTAGENE (PROGESTERONDERIVATE) (intramuskuläre Applikation)	
Depo-Clinovir	150 mg Medroxyprogesteronacetat
GESTAGENE (NORTESTOSTERONDERIVATE) (orale Applikation)	
Primolut-Nor-5	5 mg Norethisteronacetat
Primolut-Nor-10	10 mg Norethisteronacetat

Physikalische Therapie, Sport und Gymnastik

Die Lebensführung vieler peri- und postmenopausaler Frauen ist durch eine oft sehr *ausgeprägte körperliche Inaktivität gekennzeichnet*, und zwar auch dann, wenn keine Beschwerden wie Rücken- und Knochenschmerzen (Begleiterscheinungen einer Osteoporose) bestehen. Der Bewegungsmangel und die damit verbundene mangelnde körperliche Fitness tragen dann wiederum dazu bei, daß der körperliche Zustand als immer belastender empfunden wird. Dies hat zur Folge, daß z. B. der Versuch einer Gewichtsverminderung meist zum Scheitern verurteilt ist, sich die Kondition weiter verschlechtert und etwa vorhandene depressive Verstimmungen verschlimmert werden.

Die meisten Frauen sind sich dabei meist gar nicht im klaren darüber, daß Sport, Gymnastik und andere Arten der körperlichen Ertüchtigung das Beschwerdebild im Klimakterium wesentlich beeinflussen und in vieler Weise vorbeugend wirken können (829).

Es konnte eindeutig gezeigt werden, daß ein Konditionstraining, z. B. für den Marathonlauf (999), einen Anstieg des HDL und der stimulierten fibrinolytischen Aktivität im Serum bewirken kann (226). Dabei war besonders beeindruckend, daß dieser Schutzeffekt (325) am ausgeprägtesten bei den Frauen nachzuweisen war, deren Kondition zu Beginn des Trainings besonders zu wünschen übrigließ.

Auch bei Übergewicht steht der Nutzen eines körperlichen Trainings außer Frage. Übergewicht disponiert zu kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, Gicht, Cholelithiasis sowie Karzinomen des Endometriums, der Mammae und des Kolons. Zur Genese des Übergewichts ist von Interesse, daß Serotonin nicht nur die Stimmungslage beeinflußt, sondern offenbar auch den Appetit. Bei Ratten konnte gezeigt werden, daß eine Verminderung des Serotoninspiegels im Zwischenhirn zur Hyperphagie (178) führt, *während Serotonin den Appetit hemmt* (87, 509). Durch ein entsprechendes Training läßt sich bei Ratten der Serotonin- und Noradrenalinspiegel im Gehirn anheben (114). Dabei ist von besonderer Wichtigkeit, daß durch körperliches Training nicht nur Kalorien verbraucht, sondern auch deren Aufnahme vermindert wird (226). Da der einmal angestiegene Kalorienverbrauch für einige Stunden nach dem Ende der Übung anhält, ist zu folgern, daß der Trainierte sogar im Ruhezustand, zumindest für eine gewisse Zeit, mehr Kalorien verbraucht als der Ungeübte.

Im Gegensatz zu vasomotorischen Symptomen (951) und der atrophischen Vaginitis können körperliche Übungen bei depressiven Verstimmungen im Klimakterium aufhellend und auch vorbeugend wirken (829). Beim alternden Menschen werden weniger Katecholöstrogene gebildet als beim jüngeren und beschleunigt abgebaut, da die Aktivität der Tyrosinhydroxylase und der Dopadecarboxylase verringert (600), die der Monoaminoxidase aber erhöht ist. Die Verminderung des Katecholaminspiegels im Zentralnervensystem älterer Menschen dürfte eine Ursache für die in dieser Altersklasse nicht seltenen Depressionen sein. Durch eine Hemmung des Abbaus von Noradrenalin vermögen MAO-Hemmer die Stimmungslage Depressiver anzuheben. Beim alternden Menschen ist der Serotoninspiegel im Gehirn durch die verminderte Bildung und den verstärkten Abbau (768) niedriger als beim jüngeren, und ähnelt demnach dem Zustand bei depressiven Menschen. Möglicherweise kommt es auch beim Menschen durch Sport und körperliche Ertüchtigung zu einem Anstieg der Serotonin- und Noradrenalinkonzentration im Gehirn und dadurch zu einer Besserung der depressiven Verstimmungen.

Auch bei der Prophylaxe und, allerdings nur in einem begrenzten Maße, der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, die als schwerwiegendste Folge des Östrogenmangels angesehen werden muß, spielen Sport und Gymnastik eine wesentliche Rolle. Durch entsprechendes Training läßt sich eine gewisse Vermehrung der Knochenmasse bewirken, allerdings nur dann, wenn eine ausreichende Calciumzufuhr gewährleistet ist.

Die körperliche Belastung der peri- und postmenopausalen Frau, sei sie in der Form von Gymnastik oder anderer sportlicher Tätigkeit, hat zum Ziel:

1. Ertüchtigung des Herz-Kreislauf-Systems,
2. Erhaltung bzw. Vermehrung der Knochenmasse zur Prophylaxe oder Behandlung einer Osteoporose,
3. Erhaltung bzw. Verminderung des Körpergewichts.

Die mit intensiver körperlicher Aktivität verbundene Besserung des Allgemeinbefindens und das Erfolgs- und Gemeinschaftserlebnis (durch neue soziale Kontakte) können erheblich zur Milderung oder Beseitigung depressiver Verstimmungen beitragen. Man sollte dabei aber nicht in den Fehler verfallen, in der körperlichen Ertüchtigung ein Allheilmittel zu sehen. Sie sollte vielmehr, zusammen mit der Östrogentherapie, diätetischen Maßnahmen und psychologischer Führung, ein integraler Teil der Gesamttherapie sein.

Welche Art der Übung sollte die Frau in den Wechseljahren betreiben? Das heute so beliebte und verbreitete Jogging ist sicher eine geeignete Sportart, wenn es darum geht, das Gewicht zu reduzieren oder das Herz-Kreislauf-System zu trainieren. Überdies kann es fast überall betrieben werden, erfordert keinen besonderen Aufwand und nur bescheidene Anschaffungen. Wenn eine Osteoporose oder eine degenerative Gelenkerkrankung vorliegt, ist es wegen der dabei unvermeidlichen Erschütterung von Wirbelsäule, Knie- und Hüftgelenken keine gute Wahl. Da es gerade beim Jogging nicht selten zu Verletzungen kommt, vor allem dann, wenn es von Ungeübten anfangs zu intensiv betrieben wird, wird es erfahrungsgemäß oft ganz aufgegeben. Einer an Osteoporose leidenden Frau sollte man besser empfehlen, regelmäßig zu schwimmen (möglichst in warmem Wasser), intensiv spazieren zu gehen (zweimal täglich) und zu wandern sowie gymnastische Übungen zu betreiben.

Die letzteren dienen vor allem der Stärkung der Rückenmuskulatur. Als Anleitung und Leitfaden empfiehlt sich das von M. Notelovitz und M. Ware verfaßte Taschenbuch mit dem Titel „Aufrecht bis ins hohe Alter“ (666), welches für den Gebrauch der Patientin geschrieben wurde.

Da beim Schwimmen die langen Röhrenknochen nur wenig belastet werden, eignet es sich zur Vorbeugung einer Osteoporose nicht im gleichen Maße wie zum Kreislauftraining. Wenn sich aber wegen einer bereits bestehenden Osteoporose, wenigstens anfangs, größere Belastungen verbieten, stellt es einen guten Kompromiß dar.

Soll die Wirbelsäule nicht sehr belastet werden, sollte man Jazzgymnastik, aerobes Tanzen und auch das Tennisspielen nicht empfehlen. Dafür eignen sich diese Übungen gut zum Kreislauftraining, wenn sie intensiv betrieben werden, und bieten vielen Frauen dieser Altersklasse einen sehr willkommenen sozialen Kontakt. Radfahren, eventuell auch auf einem Heimtrainer, ist dagegen zulässig, wenn die Wirbelsäule geschont werden soll.

Es ist von größter Wichtigkeit, daß die Patientinnen bei der Durchführung ihres Trainingsprogramms gewissen Regeln folgen, um Verletzungen und unnötige Belastungen zu vermeiden:

1. Das *Aufwärmen* zu Beginn der Übung ist gerade beim älteren Menschen äußerst wichtig, um das Risiko einer kardialen Arrhythmie, eines Muskelrisses oder einer Bänderzerrung zu vermeiden (55, 582). Beim Aufwärmen sollten die gleichen Muskeln wie bei der eigentlichen Übung betätigt werden, beim Jogging z. B. durch leichtes Einlaufen.

2. Das *Abkühlen* ist von gleicher Wichtigkeit wie das Aufwärmen, um einen venösen Rückstau und eine Überhitzung zu vermeiden. Deshalb sollte vor allem eine Übung, die eine hohe Herzleistung fordert, nicht abrupt beendet werden.

Da man es bei klimakterischen Patientinnen oft mit Frauen zu tun hat, die sportlich ungeübt sind oder seit Jahren außer Kondition sind, sollte man bei der Beratung darauf achten, daß beim Beginn eines Konditionstrainings unbedingt die von NOTELOVITZ u. WARE (666) aufgestellten Grundsätze beachtet werden! Wie oben bereits ausgeführt wurde, sollte eine Übungseinheit mit einer 5minütigen Aufwärmperiode begonnen und mit einer mindestens 5minütigen Abkühlperiode beendet werden. Letztere sollte solange langsam fortgesetzt werden, bis sich Puls- und Atmung wieder normalisiert haben. Die Übung sollte solange und so intensiv betrieben werden, daß das Herz gefordert wird, etwa 20 Minuten lang bei 70% bis 85% seiner Leistungsfähigkeit zu arbeiten. Dieser Sollwert wird in der folgenden Weise bestimmt (Abb. **8**): Man subtrahiert das Alter der Frau von der Zahl 220 und berechnet dann den Wert, der 70% bzw. 85% dieser Zahl entspricht.

Beispiel: Das Alter der Frau ist 45 Jahre

$$\begin{array}{r} 220 \\ -\ 45 \\ \hline 175 \end{array} \qquad \begin{array}{l} 70\,\% \text{ von } 175 = 123 \\ 85\,\% \text{ von } 175 = 149 \end{array}$$

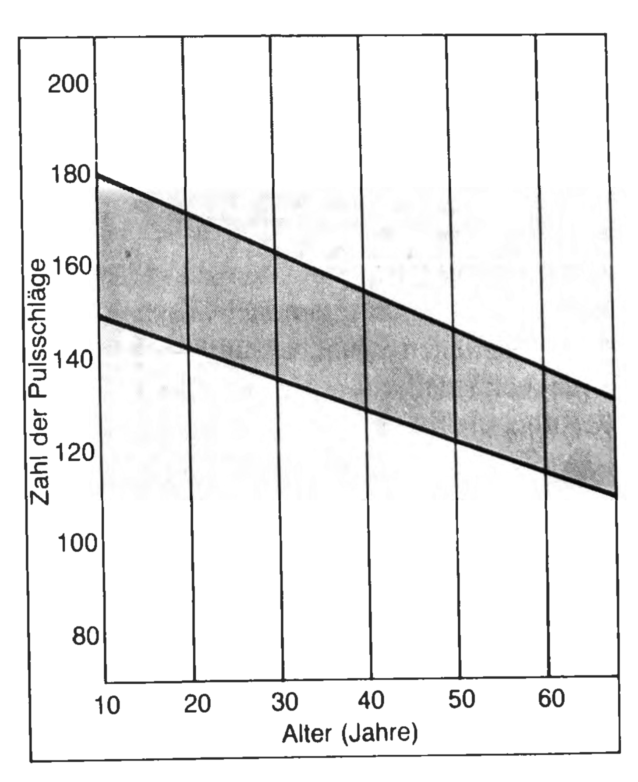


Abb. **8** Bestimmung der maximalen, im Rahmen eines Konditionstrainings zulässigen Herzfrequenz (666). Die helle Zone stellt den Bereich dar, in dem das Herz 70 bis 85% seiner Leistung erbringt. (Mit freundlicher Genehmigung des Goldmann-Verlags, München).

Die Belastung sollte in diesem Falle so dosiert werden, daß die Pulsrate zwischen 123 und 149 Herzschlägen pro Minute zu liegen kommt. Es sollte während des Trainings von der Frau selbst festgestellt werden, ob sie diesen Bereich erreicht oder schon überschritten hat. Im letzteren Fall muß das Tempo bzw. die Intensivität zurückgenommen werden. Es ist erstrebenswert, diese Art des Konditionstrainings dreimal pro Woche durchzuführen. Dabei ist zu beachten, daß ein noch längeres oder intensiveres Training bzw. eine Steigerung über eine gewisse Grenze hinaus wohl zum Kalorienverbrauch beiträgt, die Herzleistung aber nicht mehr wesentlich verbessern kann. Auch ein häufigeres Training trägt zum Verbrauch von Kalorien bei, *erhöht aber gerade beim älteren Menschen die Verletzungsgefahr*, da die Zeit zwischen den einzelnen Trainingsperioden nicht mehr ausreicht, um Läsionen in der Muskulatur ausheilen zu lassen (829).

Ein wichtiger Maßstab für die physische Leistungsfähigkeit ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). Ihre Größe hängt vom Trainingszustand und von der benutzten Muskelmasse ab. Sie ist z. B. bei einem Langstreckenläufer größer als bei einem Bogenschützen. Auch die spezielle Art des Trainings bzw. der dabei geforderte Muskelapparat spielen dabei eine Rolle. So nimmt eine Langläuferin beim Laufen mehr Sauerstoff auf als beim Radfahren, wenn sie dies nur gelegentlich betreibt.

Die maximale Sauerstoffaufnahme kann auf die Dauer nur erhöht werden, wenn sie im Rahmen eines entsprechend komplizierten Trainingsprogramms um mindestens 50% angehoben und für eine Weile auf diesem Niveau gehalten werden kann (461, 205). Die Kondition einer Patientin dürfte ausreichend sein, wenn die während einer 2minütigen optimalen Belastung erreichte Herzfrequenz innerhalb einer weiteren Minute um ca. 30 Schläge pro Minute zurückgeht. Bleibt die Sauerstoffaufnahme beim Training hinter dem Bedarf zurück, gerät der Organismus also in eine Sauerstoffschuld, so kommt es von einem gewissen Punkt an zur Akkumulation von Milchsäure im Muskel. Diese anaerobe Schwelle des Muskels kann angehoben werden, indem man sie pro Woche etwa zweimal bewußt durch geeignete Übungen überschreitet. Dies führt zu einer Induktion oxydativer Enzyme im Muskel, die Lactat abzubauen vermögen.

Welche Vorsorgeuntersuchungen sind erforderlich? Ein EKG bzw. Belastungs-EKG ist vor der Aufnahme eines Konditionstrainings und zur Überwachung nur erforderlich beim Vorliegen von

- Hypertonie,
- Hyperlipidämie,
- Familienanamnese von ischämischen Herzerkrankungen,
- retrosternalen Schmerzen und Beklemmungsgefühlen,
- Diabetes mellitus,
- Ruhepuls über 80/min.

sowie bei Episoden von Dyspnoe während der Übung, und wenn die Pulsrate 30 Minuten nach Beendigung der Übung noch mehr als 20 Schläge pro Minute über dem Ausgangswert liegt. Eine sorgfältige Anamnese und allgemeine Untersuchung sollte bei allen Patientinnen, die ein Konditionstraining aufnehmen wollen, zur Erkennung von Risikofaktoren durchgeführt werden. Dies sollte durch ein Blutbild, eine Harnanalyse, eine Bestimmung des Blutzuckers, des Cholesterins und der Triglyceride ergänzt werden. Wenn Risikofaktoren gegeben sind, sollte die Patientin internistisch untersucht werden, bevor sie ihre Herzleistung fordert. Bestehen Beschwerden im Bereich der Wir-

belsäule, Gelenke und Muskulatur sowie Einschränkungen der Beweglichkeit, sollte das Trainingsprogramm in Absprache mit einem Orthopäden nach einer entsprechenden Untersuchung entworfen werden.

Operative Eingriffe im Klimakterium und in der Postmenopause

Die Durchführung gynäkologischer Operationen, auch kleinerer Eingriffe wie einer Abrasio, ist bei älteren und alten Frauen *einem besonderen Risiko unterworfen.*

Schon bei Frauen von etwa 60 Jahren, vor allem aber bei über 80jährigen, muß die Indikation für jeden operativen Eingriff mit großer Sorgfalt gestellt und gegen therapeutische Alternativen, z. B. eine Hormontherapie, abgewogen werden, da mit einer erheblichen Erhöhung des operativen Risikos und der postoperativen Morbidität und Mortalität im Vergleich zu jungen Frauen gerechnet werden muß.

Mit derartigen Komplikationen muß man bei jüngeren Frauen weitaus seltener rechnen, doch sollte man bereits bei Patientinnen, die sich in der Prä- oder Perimenopause befinden, dafür Sorge tragen, *daß der Umfang eines operativen Eingriffs möglichst begrenzt bleibt.* So stellt sich in der klinischen Praxis oft die Frage, ob eine Hysterektomie, die z. B. wegen therapieresistenter Blutungen durchgeführt werden muß, durch die prophylaktische Entfernung der Ovarien ergänzt werden soll, um dem späteren Entstehen eines Ovarialkarzinoms vorzubeugen, oder ob eine Hysterektomie nicht einer laparoskopischen Sterilisation vorzuziehen wäre, da sich damit auch das Problem eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms lösen würde.

Die Frage nach der Zuverlässigkeit der *prophylaktischen Oophorektomie* ist von dem Funktionszustand des Ovars, dem Alter der Patientin, dem Stadium des Klimakteriums und der Bewertung des Krebsrisikos abhängig. Ohne Zweifel werden auch heute noch die meisten Ovarialkarzinome erst in einem relativ fortgeschrittenen Stadium (FIGO Stadium II bis IV) entdeckt, wenn die Heilungschancen bereits sehr gering geworden sind. Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beginnt um das 35. Lebensjahr zu steigen, erreicht im Klimakterium, d. h. zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr die größte Häufigkeit, bleibt aber bis über das 70. Lebensjahr hinaus eine Bedrohung.

Da es *keine Methode zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms* gibt, die der exfoliativen Zytologie zur Entdeckung des Zervixkarzinoms vergleichbar wäre, wird die Diagnose meist erst gestellt, wenn sich bei einer gynäkologischen Untersuchung, die noch durch eine Ultraschalluntersuchung ergänzt werden kann, ein- oder beidseitig eine Vergrößerung der Ovarien nachweisen läßt. Findet sich bei einer prämenopausalen Frau eine einseitige Ovarialzyste, so handelt es sich wahrscheinlich um eine Follikel- oder Corpus-luteum-Zyste, die entweder spontan oder, im ersteren Falle, durch die Hemmung der Gonadotropine mit einem Ovulationshemmer zum Verschwinden gebracht werden kann. Ovarialzysten von mehr als Hühnereigröße und solche, die im Ultraschallbild mehrkammerig erscheinen oder solide Anteile erkennen lassen, sollten laparoskopisch abgeklärt werden, bei alten Frauen jedoch durch eine Probelaparotomie.

Wenn beide Ovarien zystisch oder solide vergrößert und mit der Umgebung verbacken sind, ist das Krebsrisiko wesentlich größer als bei einer einseitigen, frei beweglichen

Zyste. An die Möglichkeit eines Ovarialkarzinoms sollte man prinzipiell denken, wenn sich die Ovarien einer postmenopausalen Frau als gut palpabel erweisen, und wenn sich im Douglasschen Raum und im Bereich der Ligg. sacrouterinae Verdickungen finden.

Das Risiko, nach dem 40. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, wird mit 1:100 bis 1:1000 angegeben (822, 523). Um einer Patientin das Schicksal eines Ovarialkarzinoms zu ersparen, müßte man also vielen Hunderten von Frauen, von denen wahrscheinlich noch viele regelmäßig menstruieren, *prophylaktisch die Ovarien entfernen.* Es ist also im Einzelfall eine sehr sorgfältige Abwägung der Vor- und Nachteile eines solchen Eingriffs erforderlich.

Welche Vorteile bringt die Belassung der Ovarien bei einer indizierten Hysterektomie mit sich?

- Die Patientin erleidet keine vorzeitige und abrupte Menopause.
- Die Menopause tritt zum natürlichen Zeitpunkt ein.
- Da der Östrogenentzug im letzteren Fall allmählich vor sich geht, sind die klimakterischen Beschwerden meist nicht so schwer wie bei der chirurgisch herbeigeführten Menopause.
- Das Ovar kann auch nach der Menopause die für diesen Lebensabschnitt typische physiologische Funktion erfüllen (Androgensynthese?) (523).

Welche Vorteile brächte dagegen die Entfernung der Ovarien?

- Es kann kein Ovarialkarzinom mehr entstehen.
- Die Bildung von Ovarialzysten, die einen erneuten operativen Eingriff erforderlich machen könnte, fällt außer Betracht.
- Es können keine Beschwerden und Schmerzen mehr vom Ovar ausgehen z. B. bei der Kohabitation durch ein tief im Douglasschen Raum gelagertes Ovar (523).

Die Häufigkeit des Ovarialkarzinoms wird durch eine Hysterektomie nicht beeinflußt. Da verschiedene Beobachtungen vorliegen, daß die Inzidenz bei Frauen, deren Uterus entfernt worden ist, geringer ist als es der Erwartung entsprechen würde (0 bis 0,2 %) (523), ist sogar die These aufgestellt worden, daß der Hysterektomie ein gewisser Schutzeffekt zukäme. Da der Eintritt der Menopause durch eine Hysterektomie nicht vorverlegt wird, ist anzunehmen, daß der Eingriff die Ovarialfunktion nicht nachhaltig stört, obwohl die Gefäßversorgung ohne Zweifel kompromittiert wird. Es ist verständlich, daß die Zahl der Frauen, die an Hitzewallungen leiden, nach der Oophorektomie wesentlich größer ist als bei Konservierung der Ovarien.

Dies führt zu dem Schluß, daß die prophylaktische Entfernung der Ovarien, die während einer Hysterektomie sorgsam inspiziert und palpiert und als gesund befunden wurden, keinen Vorteil bringt, wenn es sich nicht um ein Zervix- oder Endometriumkarzinom handelt.

Man kann davon ausgehen, *daß das Ovar keine physiologische Funktion mehr erfüllt,* wenn eine Patientin amenorrhoisch ist, auf die Gabe eines Gestagens hin nicht mehr blutet, und der FSH-Spiegel im Serum über 40 mIE/ml liegt. In einem solchen Falle, sicher auch bei über 60jährigen Patientinnen, kann eine prophylaktische Oophorektomie im Zusammenhang mit einer Hysterektomie durchgeführt werden – nach entsprechender Aufklärung –, da der Verlust der Ovarien zu diesem Zeitpunkt des Lebens zu keinen Nachteilen führt.

Eine abdominale oder vaginale Hysterektomie ist mit einem wesentlich größeren operativen Risiko verbunden als eine Sterilisatio per laparoscopiam oder durch eine Minilaparotomie, so daß sie als Alternative zu einem dieser Eingriffe nur bei Vorliegen einer eindeutigen, zusätzlichen Indikation durchgeführt werden sollte, z. B.:

- Descensus uteri et vaginae mit Inkontinenz, Harnstau, Schmerzen und anderen Beschwerden,
- schnell wachsende Myome, die auf Ureter, Blase oder Rektum Druck ausüben oder Schmerzen, verstärkte Blutungen und Eisenmangelanämie verursachen,
- Endometriumkarzinom,
- adenomatöse Hyperplasie des Endometriums, die auf Gestagene nicht anspricht, bei Unverträglichkeit von Gestagenen, bei Rezidiven,
- wiederholt verdächtiger Zytotest, vor allem wenn wegen zervikaler Stenose die Überwachung problematisch ist,
- Blutungsanomalien: Hyper- und Polymenorrhoe, Menorrhagien, Dauerblutungen, die durch Sexualsteroide nicht unter Kontrolle gebracht werden können, bzw. bei Unverträglichkeit von Hormonen.

Dabei ist zu beachten, daß das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr 1,5 %, die Mortalität im Zusammenhang mit einer Hysterektomie 0,8 % bis 1,0 %, bei vaginalem Vorgehen allerdings nur 0,5 % betragen (864).

Bevor man einer Patientin die Durchführung einer Hysterektomie vorschlägt, sollte man beachten, daß diese Operation bei einer großen Zahl von Frauen zu *psychischen und psychosexuellen Störungen* führt, die sich als 1. Unterleibsschmerzen, 2. Störungen der Sexualität und 3. depressiven Verstimmungen manifestieren und pauschal als „Post-Hysterektomie-Syndrom" bezeichnet werden (985, 923). Die Häufigkeit dieses Beschwerdebildes soll mehr als doppelt so hoch sein wie nach anderen Operationen (751). Wichtig ist, daß man derartige Symptome durch eine entsprechende Suche bei vielen dieser Frauen, wenn auch in abgemilderter Form, bereits vor der Hysterektomie entdecken kann. Dies hat besonderes Gewicht, da die Zahl der Hysterektomien in vielen Ländern der Welt in den letzten Jahren in einer Weise zugenommen hat, *die in keiner rechten Proportion mehr zur meist unveränderten Inzidenz der Grundkrankheiten steht.* So nahm die Zahl der Hysterektomien in Holland in den Jahren 1971 bis 1979 von 254:100 000 Frauen pro Jahr auf 381:100 000 Frauen pro Jahr zu, dabei lag die Zahl für Frauen im Alter von 40 bis 50 Jahren mit einem Wert von 1440:100 000 Frauen pro Jahr am höchsten (923).

Es besteht also keinerlei Rechtfertigung für eine prophylaktische Hysterektomie anstelle einer Sterilisation, *wenn keine eindeutige medizinische Indikation gegeben ist.* Auch in einem solchen Falle sollten therapeutische Alternativen, z. B. eine hormonelle Behandlung, und die möglichen Auswirkungen der Entfernung des Uterus auf die Psyche der Patientin bedacht werden.

In Analogie zu den Ausführungen über das Für und Wider der prophylaktischen Hysterektomie und Oophorektomie muß bei einer Mastopathia cystica fibrosa III. Grades die subkutane Mastektomie, beim Karzinom die Wahl zwischen der Ablatio mammae und einem brusterhaltenden Vorgehen diskutiert werden.

Auf das Problem der brusterhaltenden Operation beim *frühen invasiven Karzinom* kann im Rahmen dieser Darstellung nur schlagwortartig eingegangen werden. Wenn der Pri-

märtumor weniger als 2 cm groß ist, durch eine Quadrantenresektion im Gesunden entfernt werden kann und diese durch eine Ausräumung der regionalen Lymphknoten und nachfolgende Strahlentherapie ergänzt wird, kann man mit einer Überlebensrate rechnen, die nicht schlechter ist als beim radikalen Vorgehen (289, 41). Auch wenn die Erhaltung der befallenen Brust für das Selbstbild und Selbstverständnis der Frau von großer Bedeutung ist, sollte man bei größeren Tumoren radikal vorgehen, da die Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie in einem solchen Falle nicht so gut sind wie bei der radikalen Mastektomie (289).

Bei einer atypisch *proliferierenden Mastopathie (Grad III)* oder einem lobulären Carcinoma in situ muß wegen des erheblichen Entartungsrisikos eine subkutane Mastektomie in Betracht gezogen werden (s. S. 217).

Die häufigste Indikation für eine gynäkologische Operation bei alten Frauen ist das Mammakarzinom (ca. 40 %), gefolgt vom Genitalprolaps (ca. 35 %), Genitalkarzinom (ca. 25 %), während andere Erkrankungen für die restlichen Indikationen sorgen (489).

Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiet der Anästhesiologie und der prä- und postoperativen Versorgung, vor allem des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Blutersatzes, ist schon eine kleine abdominale oder vaginale Operation für eine sechzigjährige Frau und um so mehr für ältere Patientinnen wesentlich risikoreicher als für jüngere. Dabei muß man damit rechnen, daß eine 70jährige Frau eine 75 %ige Chance hat, noch 5 Jahre zu leben, und eine 50 %ige Chance, noch 10 Jahre zu leben. Auch mit 80 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit, weitere 10 Jahre zu leben, noch bei 14 % (489).

Da das Mammakarzinom bei alten Frauen meist in einem Stadium entdeckt wird, in dem die 5-Jahres-Heilung noch 50 % beträgt, sollte man Frauen, deren natürliche Lebenserwartung noch 5 bis 10 Jahre beträgt, so effektiv wie möglich chirurgisch und strahlentherapeutisch behandeln. Bei über 80jährigen Frauen sollte keine adjuvante Chemotherapie mehr verabreicht werden, da die Nebenwirkungen zu stark sind; eine Strahlen- oder Hormontherapie (z. B. Medroxyprogesteronacetat) ist dagegen zu vertreten.

Auch das *Endometriumkarzinom* wird meist rechtzeitig diagnostiziert und kann in der gleichen Weise wie bei jüngeren Frauen durch eine abdominale Hysterektomie unter Mitnahme der Adnexe und einer breiten Scheidenmanschette behandelt werden. In Abhängigkeit von der Ausbreitung des Karzinoms in das Myometrium bzw. dem Übergang auf andere Organe und vom histologischen Reifegrad wird die Hysterektomie durch eine perkutane Nachbestrahlung, eine Kontaktbestrahlung der restlichen Vagina oder eine Dauerbehandlung mit hohen Dosen (500 bis 1500 mg pro Tag) Medroxyprogesteronacetat ergänzt.

Da das *Ovarialkarzinom* leider oft erst im Stadium III bis IV entdeckt wird, ist eine operative Intervention bei alten Frauen oft sehr problematisch. Da die Chemotherapie vielfach zu toxisch ist, bietet sich keine echte therapeutische Alternative.

Obwohl auch das *Vulvakarzinom* bei postmenopausalen Frauen meist erst recht spät erkannt wird, sollte eine radikale Vulvektomie durchgeführt und, je nach den Gegebenheiten, eine Nachbestrahlung angeschlossen werden. Das *Zervixkarzinom* ist in dieser Altersklasse relativ selten. Die Behandlung folgt den gleichen Leitlinien wie bei jüngeren Frauen. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand kann auch eine radikale Hysterektomie mit regionaler Lymphonodektomie durchgeführt werden. Bei einer fortgeschrittenen

Erkrankung und einem stark reduzierten Allgemeinzustand wird man sich auf palliative Maßnahmen, z. B. zur Verringerung der Blutungen und Schmerzen beschränken müssen (489).

Bei alten Menschen ist die *Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems, der Lungen und der Nieren eingeschränkt*. Als Folge arteriosklerotischer Veränderungen der Koronargefäße, einer Verminderung des Herzvolumens und einer Abnahme der Elastizität der Herzklappen kommt es zu einer Verringerung der Pulsfrequenz und des Schlafvolumens sowie einer Erhöhung der Kreislaufzeit (101, 503). Dies hat eine Abnahme der peripheren Durchblutung zur Folge, von der die Nieren (–50 %) mehr betroffen sind als andere Organe, z. B. die Leber und das Zentralnervensystem (–10 % bis –15 %). Die verminderte Durchblutung ist ein wichtiger Grund für die beschränkte Leistungsfähigkeit alter Menschen. Da sie über keine großen Leistungsreserven verfügen, kann die oft vorhandene, wenn auch normalerweise kompensierte, metabolische Azidose unter Streßbedingungen leicht entgleisen, wodurch eine gefährliche Situation entstehen kann. Um eine Dekompensation des Herz-Kreislauf-Systems alter Menschen zu vermeiden, sollten zusätzliche Belastungen wie plötzliche Blutverluste, Anämien, Fieber, Infektionen und Schockzustände tunlichst vermieden werden.

Als Folge der Verminderung der Beweglichkeit von Thorax und Diaphragma und der Lungenelastizität kommt es beim alternden Menschen zu einer *Abnahme der Vitalkapazität und der funktionellen Residualkapazität*. Altersabhängige Gefäßveränderungen tragen durch eine Verminderung der Durchblutung der Lungen zu einer Herabsetzung der Sauerstoffsättigung um ca. 15 % bei. Weil der arterielle pO_2 nur 75 bis 80 mm Hg beträgt, ist die periphere Sauerstoffversorgung kompromittiert. Da die Grenze zum Pathologischen leicht überschritten werden kann, ist während eines Eingriffs assistierte Atmung und postoperativ die Gabe von O_2 unerläßlich (126).

Auch die *Nierenfunktion* nimmt im Alter als Folge der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate, der tubulären Reabsorption und der Konzentrierungsfähigkeit ab. Eine kritische Folge dieser renalen Funktionseinschränkung ist die verminderte Ausscheidung von Pharmaka, vor allem von Digitalis (254). Aus diesem Grund kommt es bei alten Menschen siebenmal häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen von Medikamenten (489). Jede medikamentöse Therapie sollte deshalb darauf ausgerichtet sein, eine Akkumulation des Medikaments infolge der eingeschränkten Leistungsfähigkeit der Niere zu vermeiden. Die Aufrechterhaltung der Wasser- und Elektrolytbalance in der postoperativen Phase stellt meist kein besonderes Problem dar. Obwohl eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr vermieden werden muß, sollte man wegen der verminderten Konzentrierungsfähigkeit der Niere eine relativ hohe Ausfuhr aufrechterhalten.

Wegen des Risikos kardialer Komplikationen sollte bei alten Frauen keine Laparoskopie mehr durchgeführt werden, sondern gegebenenfalls eine Probelaparotomie.

Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen ist nicht größer als bei jüngeren Frauen, sofern eventuell vorhandene Risikofaktoren (Hochdruck, Adipositas, Diabetes mellitus, Emphysem, Varikosis, Anämien, Thromboembolien, kardiovaskuläre Störungen) vor der Operation und sachgerecht behandelt wurden (489). Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind Thromboembolien, Herzversagen, Hypoxie, Azidose sowie Fieber und Infektionen. Da Thromboembolien bei alten Patientinnen auch nach kleinen operativen Eingriffen auftreten können, sollte die Indikation zur Thromboseprophylaxe

mit Heparin, ggf. in Kombination mit Dihydergot, großzügig gestellt werden. Da hiermit die Blutungsneigung intra operationem gesteigert werden kann, ist eine sorgfältige Blutstillung und der großzügige Gebrauch von Drainagesystemen unerläßlich.

Die Effektivität einer generellen *Antibiotikaprophylaxe* ist auch bei Operationen von alten Frauen umstritten, sofern keine unbehandelte Infektion, z. B. eine Harnwegsinfektion vorliegt. Da bei vaginalen Operationen eher eine Kontamination mit pathogenen Keimen möglich ist als bei abdominalen Eingriffen, ist eine intraoperative Prophylaxe, wie auch bei Eingriffen am Kolon, gerechtfertigt (777).

Bei einer *Herzinsuffizienz* ist eine adäquate, präoperative Digitalisierung unerläßlich (648). Der Wert einer prophylaktischen Digitalisierung ist umstritten (92), doch sollte die postoperative Überwachung von nichtdigitalisierten Patientinnen besonders engmaschig durchgeführt werden.

Da die erste Darmentleerung im Vergleich zu jungen Patientinnen mit einer gewissen Verzögerung erfolgen kann, sollte man die erste Nahrungsaufnahme etwas hinausziehen.

Durch die Verabreichung von Parasympathikomimetika wird die Genesung nicht beschleunigt; da sie bei alten Patientinnen nicht ohne Risiko sind, sollte man auf derartige Stimulantien verzichten (752).

Spezieller Teil

Sexualsteroide

Zur Behandlung der klimakterischen Symptomatik stehen verschiedene Östrogene zur Verfügung (Abb. **9**, **10**), die sich in ihrer Wirkungsstärke und ihren Nebenwirkungen zum Teil *erheblich unterscheiden*. Daneben gibt es Präparate, bei denen die Östrogene mit Androgenen (Abb. **11**) oder Gestagenen (Abb. **12**) kombiniert sind.

OH
HO
17β-Östradiol

O
O–C–C_4H_9
HO
Östradiolvalerat

OH
O
C–O
Östradiolbenzoat

OH
O
CH_2–CH_2–C–O
Östradiol-(3-phenylpropionat)

OH
C≡CH
HO
Äthinylöstradiol

OH
C≡CH
H_3CO
Mestranol

O
HO
Östron

OH
OH
HO
3, 16α, 17β-Östriol

O
O–C–CH_2–CH_2–COOH
O–C–CH_2–CH_2–COOH
O
HO
Östriolsuccinat

Abb. **9** Strukturformeln der Östrogene.

Östronsulfat | 17β-Östradiolsulfat | 17α-Östradiolsulfat

Equilinsulfat | 17β-Dihydroequilinsulfat | 17α-Dihydroequilinsulfat

Equileninsulfat | 17β-Dihydroequileninsulfat | 17α-Dihydroequileninsulfat

Abb. **10** Strukturformeln der in den konjugierten Östrogenen enthaltenen Östrogensulfate (Natrium-salze).

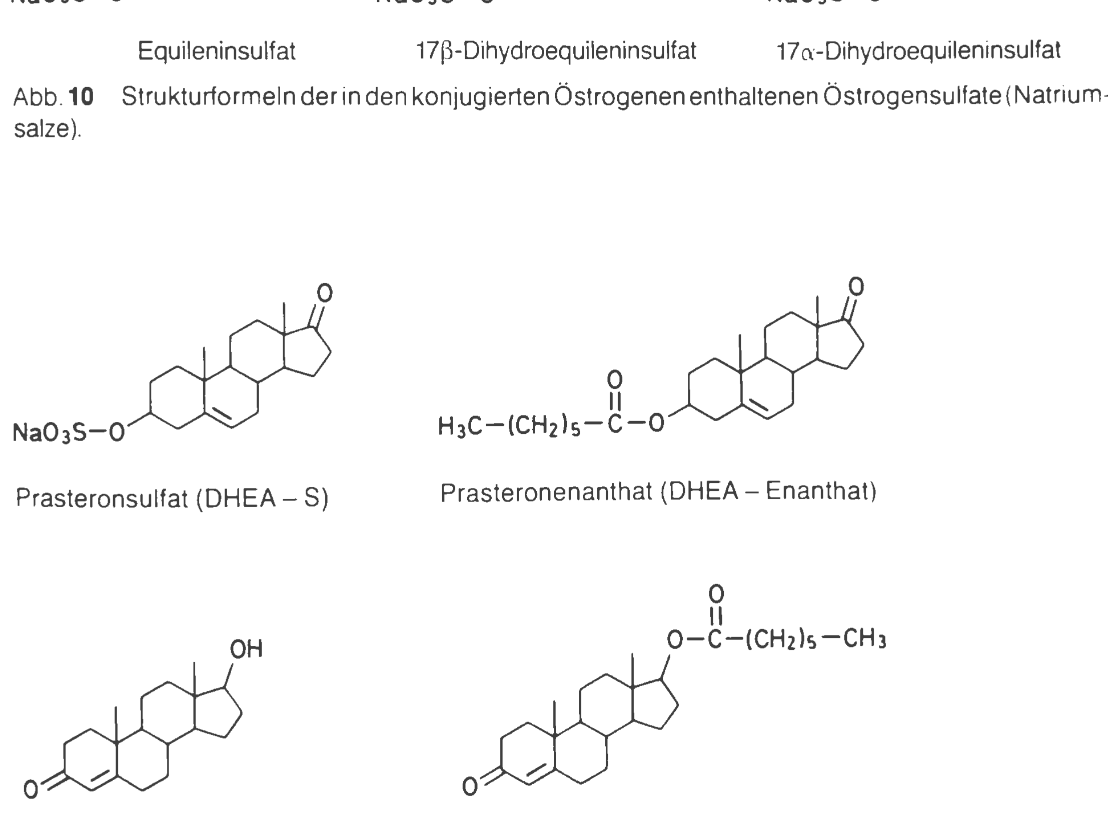


Abb **11** Strukturformeln therapeutisch angewandter Androgene (DHEA = Dehydroepiandrosteron)

Progesteron-Derivate	Nortestosteron-Derivate
Medroxyprogesteronacetat	Norethisteronacetat
Chlormadinonacetat	Norgestrel
Megestrolacetat	
Medrogeston	
Dydrogesteron	

Abb. **12** Strukturformeln der Gestagene.

Da man mit einer Substitutionstherapie die Absicht verfolgt, fehlende Östrogene zu ersetzen und die physiologischen Verhältnisse des fertilen Lebensabschnittes so weit wie möglich wiederherzustellen, sind für eine Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause die *natürlichen, bei der Frau vorkommenden Östrogene am besten geeignet.* Dazu zählen Östradiol, Östron, Östronsulfat, Östriol sowie verschiedene Ester, z. B. Östradiolbenzoat, Östradiolvalerat oder Östriolsuccinat, aus denen rasch nach der Einnahme das betreffende Steroid abgespalten wird.

Auf den Einsatz von Äthinylöstradiol und Mestranol sollte verzichtet werden, da sie den Lebermetabolismus vergleichsweise viel stärker belasten als die natürlichen Östrogene und eine Reihe von klinisch-chemischen Serumparametern ungünstig beeinflussen. Diese stark wirksamen synthetischen Östrogene haben ihren besonderen Stellenwert für die Kontrazeption, bei der sie – zusammen mit den synthetischen Gestagenen – einen physiologischen Vorgang, nämlich die Ovulation, zuverlässig unterdrücken und zudem eine gute Zykluskontrolle gewährleisten müssen. Bei der *Substitutionstherapie* kommt es dagegen darauf an, Beschwerden zu behandeln, *die hauptsächlich von einem Mangel an endogenem Östradiol verursacht werden* (495). Ein zur Therapie des klimakterischen Syndroms häufig verwendetes Präparat sind die *konjugierten Östrogene,* eine Mischung aus 9 Schwefelsäurekonjugaten verschiedener Östrogene, die aus dem Harn trächtiger Pferde gewonnen werden. Sie enthalten u. a. die Equine, die bei der Frau nicht vorkommen, aber als relativ stark wirksame Östrogene den hepatischen Stoffwechsel deutlich stärker beeinflussen als Östradiol oder Östriol.

Östrogene

Bioverfügbarkeit

Die Wirkung eines Hormons ist nicht nur von Dosis und Anwendungsdauer, von Absorption, Verteilung und Metabolisierung, von der Dissoziationsrate des Hormon-Rezeptor-Komplexes, sondern auch von der *Bioverfügbarkeit des Hormons im Kreislauf und in der Zielzelle abhängig.* Dabei spielt die Bindung der Steroide an mehr oder weniger spezifische Serumproteine eine wichtige Rolle, denn die biologische Wirksamkeit geht – so nimmt man an – ausschließlich von dem „freien“, nichtgebundenen Steroidhormon aus.

Die *wichtigsten Bindungsproteine* im Serum sind das sexualhormonbindende Globulin (SHBG), welches Östrogene, Androgene und Gestagene vom Norethisterontyp, das corticosteroidbindende Globulin (CBG), welches Corticosteroide und Progesteron bindet – beide Globuline mit hoher Bindungsaffinität und begrenzter Kapazität – sowie das Albumin, welches die meisten Steroide mit geringer Affinität, aber großer Kapazität bindet (Tab. **6**).

Das SHBG bindet am stärksten das Dihydrotestosteron, während Testosteron und Östradiol mit etwas geringerer Affinität gebunden werden (631). Equilin und 17β-Dihydroequilin werden von SHBG bzw. vom Albumin in ähnlicher Weise gebunden wie Östron und Östradiol (683). Östron, Östronsulfat, Östriol, Androstendion und DHEA werden nur in geringem Maße von SHBG gebunden (Tab. **6**); für sie stellt Albumin das wichtigste Bindungsprotein dar. Dagegen wird Östradiol vom Albumin nur mit geringer

Tabelle 6 Bindung an Serumproteine bei der Frau (235, 720, 683, 365, 364)

Substanz	freies Hormon	Bindung SHBG	RBA SHBG	Bindung CBG	RBA CBG	Bindung Albumin
Östradiol	1,8%	37%	55	0	0	61%
Östriol	8,1%	1%	0,3	0	0	91%
Östron	3,6%	16%	20	0	0	80%
Equilin		26%	25	0	0	13%
Äthinylöstradiol	1,5%	0%	0,8	0	0	98,5%
Östradiolbenzoat			0,7	0	0	
Östronsulfat			0	0	0	83%
Testosteron	1,4%	66%	100	2,3%	8,3	30%
Dihydrotestosteron (DHT)	0,5%	78%	230	0,1%	1,3	21%
Androstandiol			200			
Androstendion	7,5%	6,6%	2,3	1,4%	0,9	85%
Androstendiol			69			
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	3,9%	7,9%	5,3	0	0	88%
Progesteron	2,4%	0,3%	0,7	17%	36	80%
Norethisteron	3,7%	36%	11	0	0,3	61%
Levonorgestrel	2,5%	48%	60	0	0	50%
3-Ketodesogestrel	4,5%	32%	20	0	0	62%
Medroxyprogesteronacetat			0	0	0	
Cyproteronacetat	7,2%	0%	0,1	0	0	93%
Danazol			10		10	
Nafoxidin			0		0	
Tamoxifen			0		0	
Spironolacton			0		0	
Mestranol			0		0	
Dihydroequilenin			90			
Equilenin			33			
2-Methoxyöstradiol			210			
Cortisol	3,8%	0,2%	0,1	90%	100	6%
Cortison	15,8%	1,3%	0,2	39%	12	44%
Cortisonacetat			0,5		3,1	
Aldosteron	36,8%	0,2%	0	22%	2,9	41%
Prednison			0,2		5	
Dexamethason			0		0	

RBA = Relative Bindungsaffinität (Testosteron bzw. Cortisol = 100)

Affinität, aber mit hoher Kapazität gebunden (775). Albumin ist vor allem für die Bindung der Steroidsulfate von großer Bedeutung; beispielsweise liegt Östronsulfat zu über 80% in albumingebundener Form vor (755). Auch Equilinsulfat wird fast völlig von Albumin gebunden (683). Äthinylöstradiol wird ebenfalls kaum vom SHBG, sondern fast ausschließlich an Albumin gebunden.

SHBG und Albumin spielen deshalb bei der Regulation der Östrogenwirkung eine besondere Rolle, da sie nicht nur die verfügbare Konzentration der Steroide im Kreislauf und im Zielorgan steuern, sondern auch deren Metabolisierung und Ausscheidung verlangsamen. Dadurch dämpfen sie starke Veränderungen bei der Steroidsekretion und -eliminierung und bilden ein Reservoir, das große Steroidmengen in biologisch inerter Form speichert, aus dem aber entsprechend dem jeweiligen dynamischen Gleichgewicht die Steroide relativ leicht abdissoziieren und damit wirksam werden können.

Das SHBG wird – wie auch Albumin – in der Leber gebildet, wobei die Östrogene und Thyroxin einen stimulierenden, Androgene und Gestagene vom Norethisterontyp einen hemmenden Effekt auf die SHBG-Produktion haben. Dementsprechend erhöhen Hyperthyreose, Schwangerschaft und eine Östrogentherapie sowie eine Leberzirrhose den SHBG-Spiegel, während eine Hypothyreose, eine Hyperandrogenämie sowie Adipositas die SHBG-Konzentration im Serum senkt. Es scheint eine umgekehrte Beziehung zwischen SHBG und dem Körpergewicht zu bestehen, so daß übergewichtige Frauen aufgrund des niedrigen SHBG-Spiegels und der damit zusammenhängenden verstärkten peripheren Umwandlung von Androgenen in Östrogene einer höheren Östrogenwirkung ausgesetzt sind als normalgewichtige (653). Möglicherweise trägt das erhöhte Angebot an freiem Östradiol über längere Zeit zu einem Anstieg des Risikos für Brust- und Endometriumkarzinom bei (652, 201, 654).

Bei einer Östrogentherapie entscheidet das verwendete Östrogen über die Wirkung auf die SHBG-Produktion. Äthinylöstradiol erhöht schon in einer Dosis von 5 μg den SHBG-Spiegel auf mehr als das Doppelte; in seiner Wirkung auf SHBG ist es etwa 500mal stärker als Östradiol (s. S. 103), das erst zu einem Anstieg des SHBG um etwa 40 % führt, wenn der Serumspiegel den Wert von etwa 100 pg/ml überschreitet (386, 256, 73, 243), und zwar mit einer zeitlichen Verzögerung von 2 bis 3 Tagen (670, 710). Die Existenz einer Konzentrationsschwelle von 400 pg/ml, ab der der SHBG ansteigt (670), scheint nicht zuzutreffen.

Es wird angenommen, daß nur die nichtproteingebundenen Steroide durch die Zellmembran in die Zielzellen diffundieren können. Nur etwa 1,8 % des Serumöstradiols liegt aber in freier Form vor; das Gleichgewicht wird aufrechterhalten, indem vom Albumin und – in geringerem Maße – vom SHBG Östradiol abdissoziiert. Bei diesen Vorgängen spielt die Zeitdauer des Transits von den afferenten zu den efferenten Gefäßen innerhalb eines Organs eine wichtige Rolle. Beispielsweise verläuft dieser Vorgang im Uterus vermutlich viel schneller als in der Leber, wo er 5 bis 10 Sekunden in Anspruch nimmt. Dementsprechend steht den Steroiden in der Leber mehr Zeit zum Eindringen in die Zellen zur Verfügung, zumal in den Lebersinusoiden eine größere Zelloberfläche zur Verfügung steht (934).

Die Diffusion aus den uterinen Kapillargefäßen in die Endometriumzellen wird nicht nur von den Bindungsproteinen, sondern auch von den hydrophilen Eigenschaften (der Polarität) der Steroide beeinflußt. So ist die Diffusion des hydrophilen Östriols durch die endotheliale Membranbarriere erschwert, obwohl es sehr leicht vom Albumin abdissoziiert. Östron wird dagegen sehr rasch aufgenommen, und zwar doppelt so schnell wie Östradiol und Äthinylöstradiol (867).

Dagegen wird der Übergang des Östrons, Östradiols und Äthinylöstradiols von den Kapillargefäßen in die Uteruszellen deutlich durch die Bindung an Albumin und SHBG gehemmt (934, 867).

Auch das Eindringen der meisten konjugierten Östrogene – insbesondere das der Glucuronide – in die Endometriumzellen wird durch die Polarität stark behindert. Während aber das Östradiolsulfat relativ leicht in die Endometriumzellen gelangt, ist das Eindringen und die Wirkung des Östronsulfats limitiert, obwohl es in der Zelle rasch in Östron und Östradiol umgewandelt wird (934). Hinsichtlich des Übergangs vom Blut ins Gehirn unterscheiden sich die Östrogene in ähnlicher Weise (867).

Die Östrogenkonjugate sind als solche biologisch unwirksam und müssen hydrolysiert werden, bevor sie zur Wirkung kommen können. Dies geschieht vor allem in den Zielorganen, im Intestinum (enterohepatischer Kreislauf) und in der Leber. Im Gegensatz zum Uterus sind die Zellmembranen der Hepatozyten für alle konjugierten und unkonjugierten Steroide durchlässig. Albumin hat dabei keinen Einfluß auf die Diffusionsrate, während SHBG lediglich das Eindringen von Östradiol in die Hepatozyten in nennenswertem Maße hemmt (934). Dies erklärt die relativ starke hepatotrophe Wirkung der konjugierten Östrogene, deren Hauptbestandteil Östronsulfat und Equilinsulfat sind. Wegen der verzögerten Metabolisierung spielt der First-pass-Effekt bei den konjugierten Östrogenen und bei Äthinylöstradiol keine große Rolle. Im Gegensatz dazu unterscheidet sich der Serumspiegel des Östradiols vor der Leberpassage stark von dem danach, denn 75 % des natürlichen Östrogens werden dabei in der Leber metabolisiert (867).

Von großer Bedeutung für die Bioverfügbarkeit ist die *Applikationsweise der Steroide*. Bei oraler Einnahme ist die Bioverfügbarkeit der natürlichen Östrogene aufgrund der oft sehr schnellen Metabolisierung in der gastrointestinalen Mukosa sowie während der primären Leberpassage erheblich reduziert. Trotzdem kommt es bei dieser Anwendungsform zu einem ausgeprägten Bolusgipfeleffekt auf die Serumkonzentration. Dies führt nicht nur in der Leber, wo der Spiegel im Portalvenenblut 4- bis 5mal höher ist als im peripheren Kreislauf, zu einer Beeinflussung von vielen Stoffwechselvorgängen (insbesondere durch Äthinylöstradiol), sondern auch in den Östrogenzielorganen zu einem unphysiologischen Zeit-Wirkungs-Verlauf. Nach oraler Einnahme wird Östradiol in der gastrointestinalen Mukosa sehr schnell und überwiegend in Östron umgewandelt, so daß nach 2 bis 3 Stunden, wenn die Konzentrationsmaxima im Serum erreicht sind, das Östron-Östradiol-Verhältnis 4:1 beträgt. Bei postmenopausalen Frauen findet man normalerweise ein Verhältnis von 2:1, bei Frauen mit ovulatorischem Zyklus eines von 1:2. Auch Östriol wird nach oraler Applikation im enterohepatischen System rasch konjugiert und zum großen Teil inaktiviert (591). Sogar die Bioverfügbarkeit von Äthinylösteradiol ist bei oraler Einnahme im Vergleich zur intravenösen Gabe um 60 % reduziert.

Durch die Verwendung *mikronisierter Östrogene* konnte die Bioverfügbarkeit gesteigert werden. Die mikrokristalline Struktur vergrößert die Oberfläche der eingenommenen Östradiol- oder Östriolkristalle so weit, daß die Absorption beschleunigt und die intestinale Metabolisierung verringert wird. Dies hat zur Folge, daß die höchste Konzentration im Serum schneller erreicht wird und der Serumspiegel insgesamt auf einem höheren Niveau liegt als bei konventioneller galenischer Zubereitung.

Nach oraler Applikation kann der erzielte Serumspiegel durch die Einnahme einer Mahlzeit über längere Zeit erhöht werden. Wird 4 Stunden nach der oralen Gabe von Östriol eine Mahlzeit eingenommen, so folgt dem ersten Östriolgipfel im Serum 1,5 Stunden nach der Einnahme, etwa 1 Stunde nach dem Essen ein zweiter Östriolanstieg (s. Abb. **19**). Möglicherweise führt die Stimulation der Gallenblasenaktivität durch das Essen zu einer vermehrten Ausscheidung von Östriolkonjugaten in die Galle, so daß nach der Hydrolyse im Intestinum und der enterohepatischen Rezirkulation der Serumspiegel wieder ansteigt (246). Diese Wirkungsverlängerung ist beim Östriol nicht erwünscht, da sie zu einer Proliferation des Endometriums führen kann (s. S. 111); deshalb wäre es vielleicht empfehlenswert, Östrioltabletten abends einzunehmen.

Da bei vaginaler Gabe z. B. des Östradiols die gastrointestinale Metabolisierung weitgehend vermieden wird, steigt der Östradiolspiegel aufgrund der effektiven vaginalen Absorption über mehrere Stunden auf ein relativ gleichmäßig erhöhtes Niveau an. Da die Umwandlung in Östron nur eine untergeordnete Rolle spielt, liegt das Verhältnis von Östron/Östradiol im Serum bei etwa 1:4 (756). Entsprechendes gilt auch für die vaginale Anwendung von Östriol oder konjugierten Östrogenen. Es wird vermutet, daß es nach einer mehrtägigen vaginalen Östrogentherapie wegen der Proliferation der Vaginalschleimhaut zu einem Rückgang der Absorption kommt, weil der am ersten Tag sehr hohe Östrogenspiegel an den folgenden Tagen um die Hälfte zurückgeht (131). Es spricht aber einiges dafür, daß das Ausmaß der Absorption nicht vom Reifegrad der Mukosa abhängt, sondern daß dieser Abfall auf eine Veränderung des Leberstoffwechsels zurückzuführen ist.

Bei *vaginaler Applikation* von Östriol ist der Östriolspiegel *10- bis 20mal höher als nach oraler Gabe*, da nach vaginaler Anwendung 20 % des Östriols im Serum in unkonjugierter Form erscheinen, während es nach oraler Einnahme nur 1 – 2 % sind. Im Intestinaltrakt erfolgt die Absorption zwar schneller, doch wird fast das gesamte Östriol zu Glucuroniden konjugiert (806).

Bei einer *perkutanen Applikation* von Östrogenen, entweder durch das Auftragen eines Alkohol-Wasser-Gels oder durch ein Hautpflaster, kommt es unter Vermeidung eines Bolusgipfels zu einem allmählichen Anstieg des Serumspiegels während der ersten 3 Tage auf ein Niveau das in der Folgezeit relativ gleichmäßig eingehalten wird. Durch einen gewissen „Speichereffekt“ der Haut wird eine gleichmäßige Absorption und Abgabe an den Kreislauf erzielt, so daß man mit einem Gel, das eine Tagesdosis von 3 mg Ostradiol enthält, nahezu physiologische Verhältnisse erzielen kann. Dabei beträgt das Verhältnis Östron/Östradiol 2:3 (848).

In ähnlicher Weise erzielt man durch *Implantation* von Östradiolpellets einen langsam über mehrere Wochen ansteigenden Serumspiegel, der nach Erreichen eines maximalen Niveaus ebenso allmählich wieder abfällt. Auch hierbei wird durch die Umgebung der gastrointestinalen Metabolisierung des Östradiols ein Östron-Östradiol-Verhältnis von nahezu 1:2 im Serum erreicht (897).

Auch bei *sublingualer Applikation* von Östradiol wird eine übermäßige Umwandlung in Östron, wie dies bei oraler Einnahme der Fall ist, vermieden. Das Östron-Östradiol-Verhältnis im Serum entspricht dem nach einer per- oder subkutanen Applikation (264).

Bei *intranasaler Anwendung* von Östradiol kommt es zu einem raschen (Maximum nach 30 Minuten), aber kurzdauernden Anstieg des Östradiolspiegels, gefolgt von einer allmählichen, aber lang anhaltenden Erhöhung des Östronspiegels. Deshalb ist das Verhältnis Östron/Östradiol – vermutlich aufgrund einer lokalen Umwandlung des Östradiols in Östron innerhalb der Nasenschleimhaut – über 24 Stunden erhöht (756).

Metabolismus und Konjugation der Östrogene

Die von Enzymen hervorgerufenen Veränderungen der Struktur des Steroidmoleküls, welche eine Verschiebung des Wirkungsspektrums, eine Aktivierung oder Inaktivierung des Hormons zur Folge haben, bezeichnet man als Metabolisierung. Mit dem Begriff *Konjugation* beschreibt man die Veresterung einer Hydroxylgruppe am Steroidgerüst

Östriol-3-sulfat-16α-glucuronid

Abb. **13** Strukturformel des Östriol-3-sulfat-16α-glucuronids.

mit einer Säure, z. B. Schwefelsäure, Phosphorsäure, Glucuronsäure, Fettsäuren, wodurch die Hormonwirkung meistens abgeschwächt oder aufgehoben wird, ohne daß die Struktur des Steroids verändert wird. Da nach einer Hydrolyse der Konjugate, d. h. nach einer Spaltung der Esterbindung, das Steroid seine ursprüngliche hormonale Aktivität aufweist, stellen die Konjugate eine Speicherform der Steroidhormone dar. Allerdings können auch die Steroidkonjugate in ihrer chemischen Struktur verändert werden, und gerade die Steroidsulfate sind an der Biosynthese verschiedener Steroidhormone direkt beteiligt.

Von besonderer Bedeutung für die Wirkung der Östrogene ist deren Umwandlung in *Sulfate und Glucuronide.* Beide Konjugate sind gut wasserlöslich, so daß sie in hohen Konzentrationen im Blut zirkulieren bzw. über den Urin oder die Galle zur Ausscheidung gelangen können. Für die Ausscheidung kommen in erster Linie die Glucuronide in Frage, während die Steroidsulfate im Blut als stille Reserve zu finden sind, die bei Bedarf zur Verfügung steht. Die wichtigste Östrogenreserve stellt das Östronsulfat dar. Bei Steroiden mit 2 oder 3 Hydroxylgruppen gibt es auch Doppelkonjugate in vielen Variationen, wie z. B. das Östriol-3-sulfat-16α-glucuronid, der in der Galle vorherrschende Östriolmetabolit (873) (Abb. **13**).

Nach oraler Einnahme werden die Östrogene zum großen Teil schon im gastrointestinalen Bereich metabolisiert bzw. konjugiert. Durch die Tätigkeit von Enzymen, die in der intestinalen Mukosa gebildet werden, von intestinalen Bakterien stammen oder in den Intestinaltrakt sezerniert werden, läuft eine Vielzahl von Reaktionen des Steroidmetabolismus bereits im Darm ab:

Bakterielle Enzyme bewirken 16- und 21-Dehydroxylierungen, Dekonjugationen sowie 3α-, 3β, 17β- und 20α-Hydroxysteroid-Oxidoreduktionen. Die Intestinalmukosa bildet Enzyme, die Konjugationen, Dekonjugationen, 16-Dehydroxylierungen, 15α- und 16α-Hydroxylierungen, 15α- und 16β-Reduktionen sowie 16α- und 17β-Hydroxysteroidreduktionen bewirken können.

Die intestinale Mukosa absorbiert die Steroide überwiegend in freier Form und nur in geringem Maße als Konjugate. Das bedeutet, daß ein großer Anteil der Östrogenkonjugate im Darm hydrolysiert werden muß, bevor sie absorbiert werden. Innerhalb der Mukosazellen werden die aufgenommenen Steroide zum Teil wieder konjugiert, wobei die Östrogene überwiegend in Glucuronide umgewandelt werden. Der Transport von der Mukosa zur Serosa erfolgt hauptsächlich als Östron-3-glucuronid, weniger als Östradiol-3-glucuronid.

Bei der nun folgenden Passage durch die Leber sind die Östrogene in noch stärkerem Maße metabolischen und Konjugationsreaktionen unterworfen (First-pass-Effekt). So

wird Östradiol rasch und nahezu vollständig durch die 17β-Dehydrogenase zu Östron oxydiert. Der Prozeß ist zwar reversibel und es entsteht auch ein bestimmter Anteil an Östradiol, doch ist das Gleichgewicht stark zum Östron hin verschoben (Abb. **14**). Gleichzeitig kommt es in der Leber, aber auch in den Zielorganen wie z. B. dem Endometrium, zu einer bevorzugten Konjugation des Östrons zu Östronsulfat, das im Serum in höheren Konzentrationen erscheint als Östron und Östradiol (376). Die Bedeutung der hepatischen Sulfatkonjugation wird aus der Tatsache deutlich, daß bei postmenopausalen Frauen mit Leberzirrhose der Östronsulfatspiegel um ein Drittel reduziert und die Östron- und Östrogenspiegel um 50% erhöht sind (427).

Auch Östronsulfat, das in dieser Form die wichtigste Östrogenreserve darstellt und dessen Serumkonzentration relativ stabil ist, kann in umgekehrter Richtung in die freien Östrogene umgewandelt werden; für diese Reaktion, die nicht nur in der Leber, sondern auch in den Zielorganen stattfindet, sind in erster Linie hochspezifische Sulfatasen verantwortlich. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen Östradiol bzw. Östron und dem Östronsulfat, das aber deutlich zum Konjugat hin verschoben ist. Kurz vor der Menopause steigt der Anteil der Östradiolsulfate an den Gesamtöstrogenen stark an, und die Konjugationsrate nimmt mit dem Alter weiter zu (932). 54% des Östrons und 65% des Östradiols werden in Östronsulfat umgewandelt, aber nur 1,4% des Östradiols und 21% des Östrons entstehen aus dem Östronsulfat. Die Umwandlung von Östron in Östradiol und umgekehrt ist vom Alter und Körpergewicht unabhängig, steht aber in einer umgekehrten Korrelation zum DHEA-S-Spiegel (743). Möglicherweise hemmt DHEA-S die Östradiol-17β-Dehydrogenase.

Die weitere Metabolisierung des Östrons verläuft entweder über den Ring-A-Metabolismus (bevorzugte Bildung des 2-Hydroxyöstrons) oder über den Ring-D-Metabolismus (Bildung von Östriol über 16-Hydroxyöstron) (Abb. **14**). Beide Reaktionswege sind irreversibel. Da die Katecholöstrogene (2- oder 4-Hydroxyöstron bzw. 2- oder 4-Methoxyöstron) nur einen sehr schwachen östrogenen oder sogar antiöstrogenen Effekt aufweisen, verstärkt eine Hemmung des Ring-A-Metabolismus die Wirkung der eingenommenen Östrogene, während die Inhibition des Ring-D-Metabolismus wegen des nun stärkeren Ring-A-Metabolismus die Wirkung der Östrogene abschwächt. Bei Untergewicht, Hyperthyreose oder Thyroxinbehandlung sind der Ring-A-Metabolismus, d. h. die Bildung von 2-Hydroxyöstron oder 2-Hydroxyöstradiol, und bei Übergewicht oder in Hypothyreose der Ring-D-Metabolismus, d. h. die Bildung von Östriol, erhöht (732, 521).

Katecholöstrogene entstehen vor allem in der Leber, aber auch in der Hypophyse, im Hypothalamus und in vielen anderen Organen. Da sie die Inaktivierung der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) kompetitiv hemmen, können sie neuroendokrine Vorgänge beeinflussen (53). Vor allem 2-Hydroxyöstradiol dürfte einen zentralen Effekt ausüben.

Bei oraler Einnahme von Östriol kommt es bereits im Darm durch die Aktivität der Glucuronyltransferase zu einer weitgehenden Konjugation des Steroids. Es entstehen viel mehr Glucuronide als Sulfate, insbesondere das Östriol-3-sulfat, Östriol-3-sulfat-16-glucuronid, Östriol-3-glucuronid und das Östriol-16-glucuronid. Deshalb ist der Serumspiegel der Glucuronide deutlich höher als der der Sulfate, obwohl sie weitaus schneller ausgeschieden werden (806). Eine weitergehende Metabolisierung des Östriols findet praktisch nicht statt, da es bzw. seine Konjugate einen der Endmetabolite der

Östradiol

Östron

Östronsulfat

2-Hydroxyöstron

4-Hydroxyöstron

16α-Hydroxyöstron

2-Methoxyöstron

4-Methoxyöstron

3, 16α, 17β-Östriol

Ring-A-Metabolismus

Ring-D-Metabolismus

Abb. 14 Metabolismus des Östradiols und Östrons.

Östrogene (Ring-D-Metabolismus) darstellen. Östriol entsteht zwar aus Östradiol bzw. Östron, es kann aber nicht in diese zurückverwandelt werden.

Äthinylöstradiol und Mestranol (das an sich unwirksam ist und zuvor in Äthinylöstradiol umgewandelt werden muß) sind aufgrund der relativ geringen intestinalen und hepatischen Metabolisierung oral weitaus wirksamer als die natürlichen Östrogene. Im Vergleich zum Östradiol (90 Minuten) ist die Halbwertszeit des Äthinylöstradiols (7 Stunden) viel länger. Ursache dürfte die sterische Hinderung der 16α-Hydroxylierung durch die 17α-Äthinylgruppe sein. Die Äthinylgruppe verhindert auch die Inaktivierung durch die Östradiol-17β-Dehydrogenase, die Östradiol in Östron umwandelt. Dadurch fällt ein wichtiger Schritt der Metabolisierung aus, der z. B. die intrazelluläre bzw. nukleare Konzentration und damit die biologische Wirkung des Östradiols limitiert. Wegen dieser Einschränkung des Ring-D-Metabolismus wird Äthinylöstradiol in erster Linie am Ring A, speziell an Position C_2, hydroxyliert (91). Im Urin erscheinen vor allem Glucuronide; es gibt aber auch einen Äthinylöstradiolpool, der die Eliminierung aus dem Kreislauf verzögert (80). Im Gegensatz zu den natürlichen Östrogenen wird ein relativ hoher Anteil der Äthinylöstradiolmetaboliten über Galle und Stuhl ausgeschieden, obwohl ein aktiver enterohepatischer Kreislauf existiert (89).

Ein Teil der (natürlichen und synthetischen) Östrogene wird mit der Galle ausgeschieden, nämlich 65 % des Östradiols, 50 % des Östrons und 23 % des Östriols, überwiegend als 3-Glucuronid oder als 3,17β-Diglucuronid. Man nimmt an, daß die Östrogene je etwa zur Hälfte mit dem Urin ausgeschieden oder in der Galle gesammelt werden. Allerdings werden die mit der Galle abgegebenen Östrogenkonjugate zu etwa 80 % im Intestinum hydrolysiert und reabsorbiert. Diese rückresorbierten Steroide werden entweder lokal rekonjugiert und in der Leber wieder in den Gallenzyklus eingeschleust, oder in der Leber erneut konjugiert und ausgeschieden, oder sie gelangen von der Leber – unkonjugiert oder konjugiert – wieder in den allgemeinen Kreislauf (679). Diesen Vorgang bezeichnet man als *enterohepatische Zirkulation,* die u. a. dafür verantwortlich ist, daß bei den Östrogenen die Ausscheidung über die Galle und den Stuhl im Vergleich zum Urin nur eine untergeordnete Rolle spielt. Im übrigen erfolgen Konjugationsreaktionen auch in der Niere und in verschiedenen Zielorganen.

Das Wiedererscheinen der enterohepatischen Metaboliten im Kreislauf macht sich häufig in einem zweiten Konzentrationsgipfel im Urin etwa 4 – 5 Stunden nach dem ersten bemerkbar (410). Auch eine Mahlzeit kann durch Aktivierung der Gallensekretion und damit der Östrogenausscheidung durch die Zunahme der enterohepatischen Rückresorption einen erneuten Anstieg der Östrogenspiegel verursachen (246).

Andererseits können verschiedene gastrointestinale Störungen, die den enterohepatischen Kreislauf verändern oder unterbrechen, die Wirkung der Östrogene beeinträchtigen (10). Antibiotika verringern die Reabsorption, da sie die Hydrolyse der Konjugate durch die Darmflora hemmen, ihre Ausscheidung erhöhen und damit die Bioverfügbarkeit der Östrogene reduzieren (11). Auch Acetylsalicylsäure verringert die Reabsorption von Östron und Östradiol um die Hälfte.

Die intrazelluläre Metabolisierung der Östrogene durch die 17β-Dehydrogenase, durch Sulfatasen und Sulfotransferasen ist auch in den Zielorganen von Bedeutung, z. B. im Endometrium, wobei Gestagene die Aktivität dieser Enzyme beeinflussen (357, 376, 679, 910). Dadurch wird ihr biologischer Effekt stark verringert, da Östron ein weitaus

schwächeres Östrogen ist als Östradiol. Die starke östrogene und hepatozelluläre Wirkung von Äthinylöstradiol beruht u. a. darauf, daß es nicht von der 17β-Dehydrogenase metabolisiert wird, und daß damit sein intrazellulärer Aufenthalt verlängert wird.

Wirkungsstärke der Östrogene

Die Wirkung der Östrogene beschränkt sich nicht nur auf die Organe des Sexualtrakts, sondern betrifft auch eine Vielzahl physiologischer Parameter, die zum großen Teil hepatischen Ursprungs sind.
Aus diesem Grunde ist es notwendig, bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden stets die niedrigste Dosis zu verwenden, mit der die angestrebten Besserungen, z. B. hinsichtlich der Hitzewallungen, der Vaginalatrophie oder der Osteoporoseprophylaxe, erreicht werden können. Dabei ist es von besonderer Bedeutung, das vorgesehene Östrogen so auszuwählen, daß unerwünschte Nebenwirkungen nach Möglichkeit ausgeschlossen oder auf ein Minimum reduziert werden. Es steht eine Reihe von Östrogenen zur Verfügung, die sich in ihrem Wirkungsspektrum so unterscheiden, daß zum Erreichen eines bestimmten Behandlungsziels eine differenzierte Auswahl möglich ist. Beispielsweise ist – bei Abwesenheit anderer Beschwerden – die Gabe des schwachen Östrogens Östriol zur Behandlung der Vaginalatrophie völlig ausreichend, zumal es in nicht zu hoher Dosierung praktisch keinen Einfluß auf das Endometrium oder die Serumparameter hepatischen Ursprungs hat. Dagegen ist Östriol bei Hitzewallungen wenig effektiv, während Östradiol mit gutem Erfolg angewandt werden kann.

Aus vielerlei Gründen wäre es wünschenswert, wenn man die Wirkungen der einzelnen Östrogene auf die Zielorgane, den Leberstoffwechsel oder andere wichtige Parameter *quantitativ miteinander vergleichen könnte.* Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Wirkungsstärken der verschiedenen Östrogene durch Vergleich ihres Effektes auf relativ genau bestimmbare Parameter zu ermitteln und dann auf einen Nenner zu bringen. In den meisten Fällen wurden ihre Wirkung auf den Serumspiegel der Gonadotropine bzw. des SHBG oder anderer hepatischer Serumproteine miteinander verglichen und die prozentualen Veränderungen pro mg Substanz als „Östrogenpotenz" oder „Östrogenität" bezeichnet (386, 586).
Solche arbiträren Bezeichnungen und Zahlenspielereien sind nicht nur irreführend, sondern auch im Hinblick auf die Therapie klimakterischer Beschwerden fragwürdig. Ein Östrogen ist definiert als eine Substanz, die die weiblichen Geschlechtsmerkmale bzw. Sexualorgane zur Entwicklung bringt (Wachstum des Uterus, Proliferation des Endometriums, Reifung des Vaginalepithels, Effekt auf den Zervixschleim und die Mammae) und bei Tieren die für die Brunst typischen Verhaltensweisen induziert. Andere Wirkungen der Östrogene, z. B. auf die Hypophyse oder den Lebermetabolismus, sind zwar von großer Wichtigkeit, aber eben nicht östrogenspezifisch. C_{17}-alkylierte Steroide wie Äthinylöstradiol beeinflussen schon in geringen Dosen viele metabolische Systeme in der Leber, weil sie schwer abgebaut werden. Dies hat nichts mit der sogenannten „Östrogenität" zu tun. Das gleiche gilt für äthinylierte Gestagene vom Nortestosterontyp. Beispielsweise unterdrücken auch Androgene und Gestagene die Gonadotropinsekretion, und Thyroxin stimuliert die SHBG-Synthese in der Leber.

Die Grundvoraussetzung für eine korrekte Bestimmung der hormonalen Wirkungsstärken durch einen bestimmten Test ist, *daß es bei Verwendung steigender Dosen zu parallel*

verlaufenden Wirkungskurven kommt. Dies ist nicht immer der Fall. Darüber hinaus spielen die Applikationsweise und die Dauer der Behandlung eine erhebliche Rolle; erst nach 1 bis 3 Monaten einer Östrogenbehandlung erreichen z. B. Veränderungen der Serumproteine bei postmenopausalen Frauen ein stabiles Plateau (386).

Wirkungsstärken lassen sich nur anhand eines einzelnen, definierten Tests miteinander vergleichen und nicht auf andere Parameter übertragen. Denn sogar bei den Wirkungen auf Parameter des gleichen Organs, wie die Bildung verschiedener Serumproteine durch die Leber, gibt es große Unterschiede: Die dosisabhängige Erhöhung der SHBG-Spiegel während der Behandlung mit den einzelnen Östrogenen verläuft häufig anders als der gleichzeitige Anstieg des CBG-, TBG- oder Angiotensinogenspiegels. Noch fragwürdiger werden solche Zahlen, wenn man sie mit anderen peripheren Wirkungen (z. B. auf den Serumspiegel von LH und FSH oder auf die urinäre Calcium-Kreatinin-Ausscheidung) vergleicht – ganz zu schweigen von den Wirkungen auf das Vaginalepithel oder das Endometrium. So wirkt das synthetische Östrogen Äthinylöstradiol – wenn man es mit den natürlichen Östrogenen vergleicht – auf die Produktion von Proteinen in der Leber viel stärker als bei der Suppression des FSH. Dies deutet auf einen spezifischen hepatotropen Effekt der alkylierten Östrogene hin (819).

Wie aus den nachfolgenden Vergleichen zu ersehen ist, muß man bei jeder Östrogendosis damit rechnen, daß – je nach untersuchtem Parameter – *sowohl subphysiologische als auch physiologische und pharmakologische Wirkungen auftreten* (572, 310). Beispielsweise ist die orale Gabe von 0,3 mg konjugierter Östrogene noch nicht ausreichend, um die Reifung des Vaginalepithels zu verbessern, doch kommt es schon bei dieser Dosis zu einem Anstieg des Reninsubstrats im Serum auf Werte, die über denen einer jungen Frau liegen (572). Dies beruht vermutlich auf dem hohen Östrogenspiegel im Portalvenenblut während der primären Leberpassage, die man durch eine parenterale Applikationsweise umgehen könnte.
Aus Tab. 7 geht hervor, daß Äthinylöstradiol hinsichtlich der Suppression der Gonadotropine etwa 100- bis 120mal wirksamer ist als Östradiol oder die konjugierten Östrogene, während Östriol nur einen relativ schwachen Effekt hat. Ähnlich verhält es sich mit der Wirkung auf verschiedene klinische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen) sowie mit der Osteoporoseprophylaxe (auf der Basis der urinären Calcium-Kreatinin-Ausscheidung) (572, 310, 442).
In noch stärkerem Maße stimuliert Äthinylöstradiol die Synthese verschiedener hepatischer Serumproteine, wobei es im einzelnen erhebliche Unterschiede gibt. Die konjugierten Östrogene, die in ihrer Wirkung auf die Gonadotropine dem Östradiol vergleichbar sind, haben eine 3- bis 5mal stärkere Wirkung auf die Serumproteine. Äthinylöstradiol übertrifft in seiner proliferierenden Wirkung auf das Endometrium die konjugierten

Tabelle **7** Relative Wirkungsstärke oral applizierter Östrogene im Vergleich zu Östradiol (386, 586)

	FSH	LH	SHBG	CBG	Angiotensinogen
Östradiol	1	1	1	1	1
Östriol	0,3	0,3	–	–	–
Östronsulfat	0,9	0,9	0,9	0,7	1,5
konjugierte Östrogene	1,1	1	3	1,5	5
Äthinylöstradiol	120	100	500	600	350

Östrogene und Östradiol um etwa das 75fache, während Östriol nur bei hoher Dosierung und längerer Anwendung eine leichte Proliferation auslöst. Auch auf das Vaginalepithel wirkt Äthinylöstradiol etwa 75mal stärker als die konjugierten Östrogene. Dagegen scheint Östriol einen besonderen vaginotrophen Effekt zu haben, da es bei oraler Gabe von 8 mg oder bei vaginaler Applikation von 0,5 mg/Tag den Reifeindex normalisiert (572, 310, 592).
Insgesamt dürften weitaus geringere Dosierungen zur Behandlung der klimakterischen Beschwerden ausreichend sein als bisher angenommen wurde. Äthinylöstradiol normalisiert bereits bei einer Dosis von 5 μg das vaginalzytologische Bild und die urinäre Calcium-Kreatinin-Ausscheidung. Mit 15 μg wird bereits der Maximaleffekt auf die Gonadotropine und die Hitzewallungen erreicht (572, 573, 442). Die Dosis von 5 μg Äthinylöstradiol entspricht etwa einer Dosis von 0,625 mg konjugierter Östrogene, wenn man die klinischen Effekte oder die Wirkungen auf die Vaginalzytologie bzw. den FSH-Spiegel vergleicht (Abb. **15**); in dieser Hinsicht ist Östradiol ähnlich wirksam wie die konjugierten Östrogene.
10 μg Äthinylöstradiol entsprechen 1,25 mg konjugierter Östrogene hinsichtlich der Wirkung auf LH, Reninsubstrat, SHBG, Frakturen und Ca/Kr. Bei FSH, Vaginalzytologie, CBG und TBG sind 10 μg Äthinylöstradiol stärker wirksam als 1,25 mg konjugierte Östrogene (572, 310).
Die hepatische Wirkung von 2,5 mg konjugierter Östrogene entspricht bei vaginaler Applikation der von nur 0,15 bis 0,625 mg bei oraler Einnahme.

Im allgemeinen sind die klinischen Wirkungen von 0,625 mg konjugierter Östrogene der von 1 mg Östradiol oder Östradiolvalerat und 1,25 mg konjugierter Östrogene der von 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat vergleichbar.
Die transdermale Applikation eines 8-mg-Östradiol-Pflasters entspricht in seiner Wirkung der oralen Einnahme von 0,625 mg und 1,25 mg konjugierter Östrogene (709).

Östrogenpräparate

Östradiol

Östradiol wird nach oraler Applikation bereits im Gastrointestinaltrakt und während der ersten Leberpassage rasch und weitgehend in Östron umgewandelt bzw. weiter metabolisiert (s. S. 98). Infolgedessen kommt es zu einem starken Anstieg des Östronspiegels innerhalb von 6 Stunden, der nach Einnahme von 2 mg mikronisiertem Östradiol einen Maximalwert von 400 bis 500 pg/ml erreicht (1008, 256). Dagegen steigt der Östradiolspiegel lediglich auf Werte von etwa 100 pg/ml an (Abb. **16**) (1008). Nach ungefähr 8 Stunden fällt der Östrogenspiegel allmählich wieder ab, ist aber auch noch nach 24 Stunden höher als der Ausgangswert. Die Halbwertszeit des zirkulierenden Östradiols beträgt etwa 90 Minuten. Das Östron-Östradiol-Verhältnis, das bei Frauen mit Normalzyklus 1:2 und nach der Menopause 2:1 beträgt, steigt wegen der starken intestinalen Umwandlung des eingenommenen Östradiols in Östron auf 4:1 an.

Bei der oralen Behandlung mit Östradiol ist die Verwendung mikronisierter (mikrokristalliner) Präparate von besonderer Bedeutung, da durch die Verkleinerung der Partikelgröße, d. h. durch eine Vergrößerung der absorbierbaren Oberfläche die Absorption

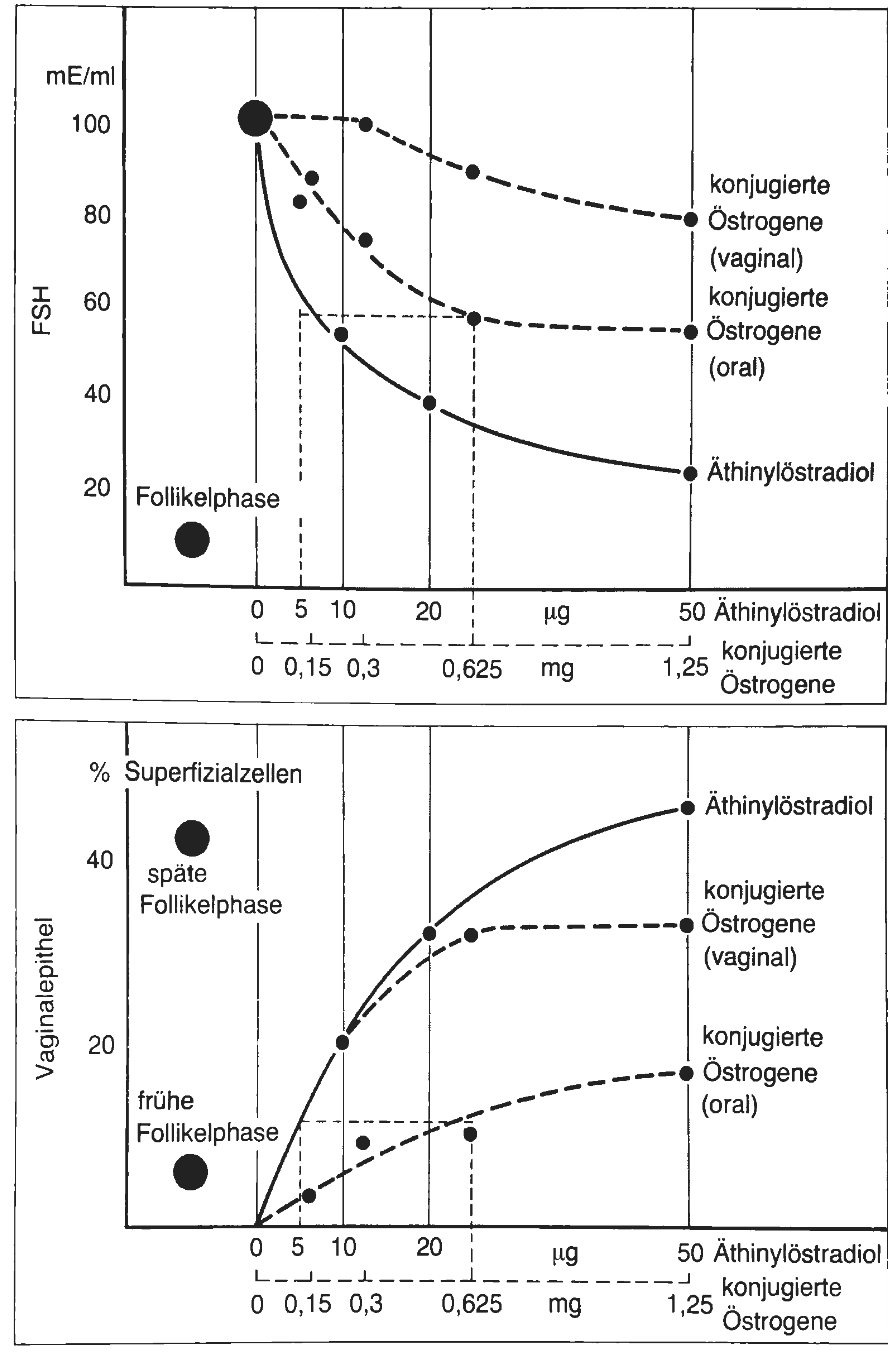
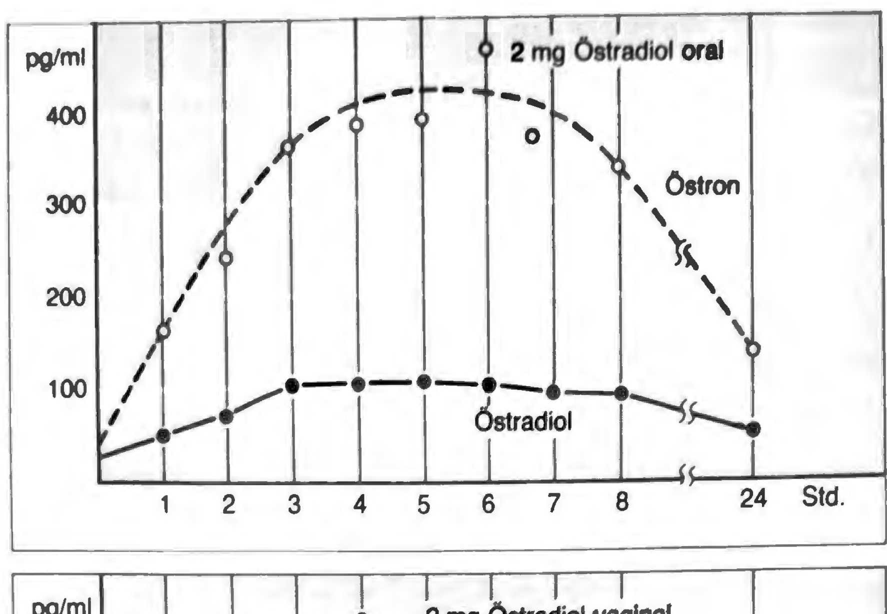


Abb. **15** Dosisabhängige Wirkung der Einnahme von Äthinylöstradiol oder konjugierten Östrogenen bzw. der vaginalen Applikation konjugierter Östrogene auf die Serumkonzentration des FSH und das Vaginalepithel (572, 310, 667, 573).

beschleunigt und die Metabolisierung verlangsamt wird. Hierbei spielt allerdings die galenische Zubereitung der einzelnen Präparate eine erhebliche Rolle.

Östradiol hat einen starken proliferativen Effekt auf das Endometrium, unterdrückt aber bei einer Dosis von 2 mg LH und FSH nur geringfügig.

Bei der vaginalen Applikation von Östradiol ist die Umwandlung in Östron wegen der Umgehung der gastrointestinalen Metabolisierung und der Leberpassage (First-pass-Ef-



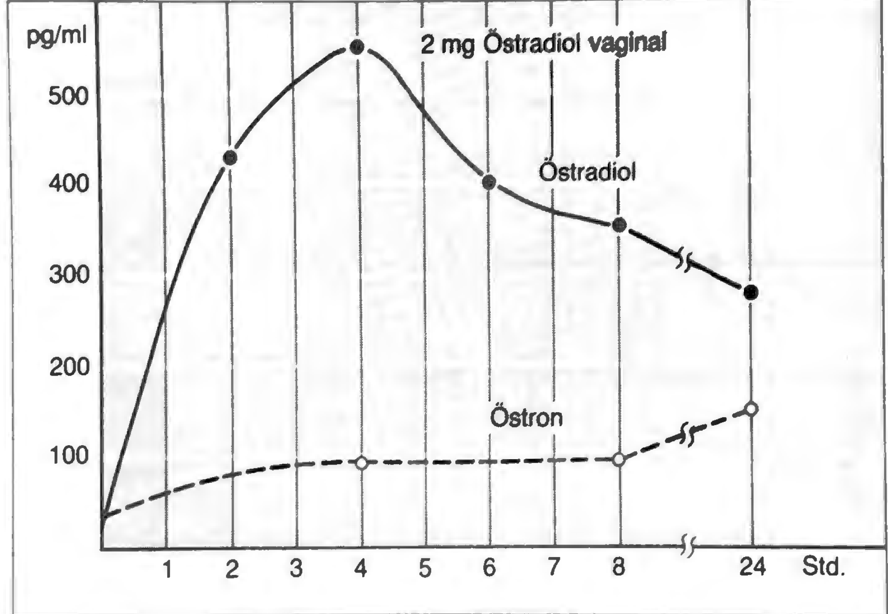


Abb. **16** Zeitabhängiger Verlauf der Östradiol- und Östronkonzentrationen im Serum nach oraler bzw. vaginaler Verabreichung von 2 mg Östradiol (1008, 755).

fekt) weitaus geringer. Aus diesem Grund findet man nach vaginaler Anwendung von 2 mg mikronisiertem Östradiol in Form einer Creme eine allmähliche Zunahme des Östronspiegels auf nicht mehr als 100 pg/ml. Die effektive vaginale Absorption macht sich aber in dem schnellen Anstieg des Östradiolspiegels schon nach 15 Minuten bemerkbar, der innerhalb von 2 bis 4 Stunden ein Maximum von über 500 pg/ml erreicht (Abb. **16**) (755).

Das Östron-Östradiol-Verhältnis beträgt zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration etwa 1:5. Auch für die vaginale Absorption ist die galenische Zubereitung des Präparats von Bedeutung.

Man erzielt also bei *vaginaler Anwendung* der gleichen Östradioldosis einen fünfmal so hohen Östradiolspiegel wie bei oraler Einnahme. Dies unterstreicht die Bedeutung der

gastrointestinalen und der hepatischen Metabolisierung für die Wirksamkeit der Behandlung. Auch die Suppression der Gonadotropine ist bei vaginaler Applikation ausgeprägter: Nach Gabe von 1 mg Östradiol wird LH um 50%, FSH um 15% unterdrückt (756).

Allerdings ist die vaginale Dosis von 1 oder 2 mg Östradiol zu hoch, wie an den unphysiologisch hohen Serumkonzentrationen der Östrogene zu erkennen ist. Die Tagesdosis von 0,2 mg mikronisiertem Östradiol auf Cremebasis reicht nämlich völlig aus, um einen Östradiolspiegel wie in der Follikelphase zu erzielen (755).

Durch Verwendung eines *Vaginalrings*, der aus einer homogenen Polysiloxanmatrix mit Östradiol besteht, kann man einen relativ konstanten Serumspiegel von Östradiol erzielen, der nach 1 Monat bei 150 pg/ml und nach 3 Monaten noch bei 100 pg/ml liegt (882). Dadurch werden die Gonadotropine nahezu auf prämenopausale Werte supprimiert. Da die Freisetzung proportional der Oberfläche ist, kann der Serumspiegel mit dem entsprechenden Vaginalring beliebig eingestellt werden (882).

Die *intranasale* und *sublinguale Applikation* führt trotz der Umgehung der intestinalen Absorption zu ähnlichen Verhältnissen wie bei oraler Einnahme (264, 756). Bei intranasaler Gabe von 1 mg Östradiol kommt es zwar zu einem kurzzeitigen steilen Anstieg des Östradiolspiegels auf 220 pg/ml, der aber ebenso rasch wieder abfällt (Abb. **17**) (756). Da aber der Östronspiegel, der ebenso schnell einen Wert von 130 pg/ml erreicht, in den folgenden Stunden auf diesem erhöhten Niveau verbleibt, ist die Serumkonzentration des Östrons etwa 3mal so hoch wie die des Östradiols. Möglicherweise kommt hier eine lokale Umwandlung des Östradiols in Östron in der Nasen- bzw. Mundschleimhaut oder in den Lymphgefäßen des Kopfes und Halses zum Tragen.

Bei der *transdermalen* oder *subkutanen Applikation* von Östradiol wird dessen massive Umwandlung in Östron im Darm und in der Leber vermieden, so daß man schon mit relativ niedrigen Dosierungen einen ausreichenden, gleichmäßigen Östradiolspiegel erreicht.

Die *perkutane Absorption* von Östradiol aus einer Creme oder einem Alkohol-Wasser-Gel führt zu einem Serumspiegel, der dem in der Follikelphase entspricht (Abb. **17**). Nach Applikation von 3 mg Östradiol in 5 g Gel wird innerhalb der ersten 3 Tage eine Östradiolkonzentration von etwa 100 pg/ml und ein Östronspiegel von 65 pg/ml erreicht (848). LH und FSH werden dabei um 30 bis 50% reduziert (256). Anscheinend wird durch einen Speichereffekt der Haut die Diffusion konstant gehalten, so daß ein Boluseffekt vermieden wird. Da mit dieser Methode nahezu physiologische Serumspiegel erzielt werden, bringt die Dosis eine gute Besserung klimakterischer Beschwerden (848).

In ähnlicher Weise kann mit einem *östradiolhaltigen Pflaster* (3 mg alle 3 Tage), das proportional zur Oberfläche des Pflasters eine gleichmäßige Menge des Östrogens transdermal abgibt, ein relativ konstanter Östradiol- (70 pg/ml) und Östronspiegel (35 pg/ml) erzielt werden, der den Werten in der frühen Follikelphase entspricht. Dabei werden FSH um 30% und LH um 20% supprimiert (511). Mit dem 8-mg-Östradiolpflaster, das täglich 100 μg Östradiol abgibt, erreicht man einen Östradiolspiegel von etwa 80 pg/ml, mit dem 4-mg-Pflaster etwa 40 bis 50 pg/ml und mit dem 2-mg-Pflaster einen Spiegel zwischen 20 und 30 pg/ml (709, 713).

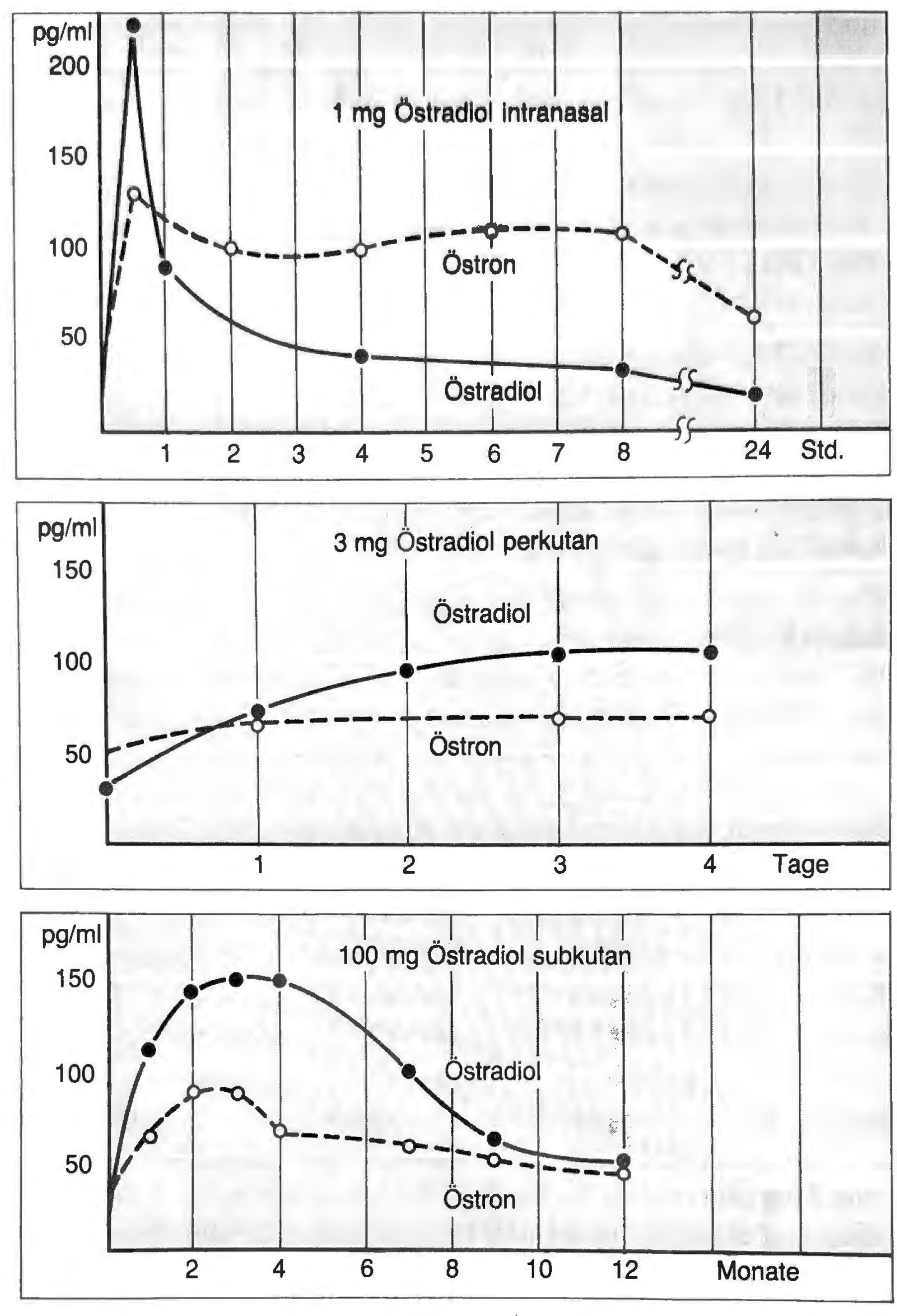


Abb. **17** Zeitabhängiger Verlauf der Östradiol- und Östronkonzentrationen im Serum nach intranasaler, perkutaner oder subkutaner Applikation von Östradiol (756, 848, 897).

Durch die Implantation eines *östradiolhaltigen Pellets* erzielt man einen über mehrere Wochen langsam ansteigenden Östradiolspiegel, der nach Erreichen eines Maximums im 2. Monat bis etwa zum 5. Monat auf diesem Niveau bleibt, bevor er wieder langsam abfällt. Mit einem Implantat von 25 mg Östradiol erreicht man einen Östradiolspiegel von 50 bis 70 pg/ml, der nach 6 Monaten auf 35 bis 40 pg/ml zurückgeht (542), mit 50 mg Östradiol etwa 100 pg/ml mit einem Abfall nach 6 Monaten auf 50 bis 60 pg/ml (897, 734, 259) und mit einem Implantat von 100 mg einen Östradiolspiegel von 150 bis 250 pg/ml (897, 832) (Abb. 17). Bei mehrmaligen Implantationen kommt es zu einem

stärkeren Anstieg der Östradiolkonzentrationen im Serum, da die älteren Implantate auch weiterhin, wenn auch in geringeren Mengen, Östradiol abgeben. Auf diese Weise erhält man mit Implantaten von 50 mg Östradiol nach einiger Zeit einen Östradiolspiegel von 150 pg/ml (897). Der Östronspiegel ist nur etwa halb so hoch wie der Östradiolspiegel, weil die gastrointestinale Metabolisierung des Östradiols, die bei der oralen Applikation eine wichtige Rolle spielt, vermieden wird. Nach der Implantation eines Pellets von 100 mg Östradiol findet man einen Gipfelwert des Östrons von 80 bis 90 pg/ml zwischen dem zweiten und dritten Monat (897).

Östradiolester

Die Veresterung des Östradiols mit einer Carbonsäure erhöht seine Löslichkeit in Öl, so daß es injiziert werden und eine Depotwirkung entfalten kann. Zu den langwirksamen Präparaten zählen das Östradiolbenzoat, -phenylpropionat, -cyclopentylpropionat (= cipionat) und -valerat (= valerianat). Östradiolbenzoat und -valerat können auch oral appliziert werden.

Östradiolvalerat wird sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Applikation vollständig in Östradiol umgewandelt, d. h. es ist dem Östradiol dosisäquivalent, und seine Pharmakokinetik und Wirkungen sind mit denen des Östradiols identisch. Allerdings gibt es zwischen der oralen und der intramuskulären Applikation bestimmte quantitative Unterschiede: Nach einer intramuskulären Injektion von 4 mg Östradiolvalerat kann man mit einem Depoteffekt von 2 bis 4 Wochen rechnen; um die gleiche Wirkung bei oraler Gabe zu erreichen, muß man 3 Wochen lang täglich 2 mg, d. h. insgesamt die zehnfache Dosis anwenden (236).

Nach der oralen Einnahme von 2 mg Östradiolvalerat sind etwa 3 % der Dosis direkt als Östradiol bioverfügbar (236). Bei täglicher Einnahme dieser Dosis steigt der Östradiolspiegel auf knapp 100 pg/ml, wobei große individuelle Unterschiede sowohl im Zeitverlauf (Maximum 1 bis 6 Stunden nach der Einnahme) als auch beim Gipfelwert (24 bis 140 pg/ml) auftreten (236, 384) (Abb. **18**).

Werden 4 mg Östradiolvalerat oral appliziert, so steigen der Östradiolspiegel auf etwa 150 pg/ml, der Östronspiegel auf 1600 pg/ml und der Östriolspiegel auf etwa 200 pg/ml an (384).

Während die Dosis von 2 mg Östradiolvalerat nur eine leichte Proliferation des Endometriums bewirkt, kommt es bei der Einnahme von 4 mg zum vollständigen Aufbau (236). Aus diesem Grunde folgt der täglichen Einnahme von 2 mg über 3 Wochen nur selten eine Abbruchsblutung (528). Die Dosis reicht jedoch aus, um klimakterische Beschwerden zu beseitigen und das vaginalzytologische Bild zu normalisieren. Die Wirkung auf die Gonadotropine entspricht der nach Gabe der gleichen Dosis mikronisierten Östradiols (236).

Nach intramuskulärer Injektion von 4 mg Östradiolvalerat steigt der Östradiolspiegel innerhalb von 3 bis 5 Tagen auf ein Maximum von etwa 400 pg/ml an, um danach mit einer Halbwertszeit von 4 bis 5 Tagen abzufallen, so daß man nach 2 Wochen nur noch einen Wert von 50 pg/ml oder weniger vorfindet (Abb. **18**) (236, 676). Werden 10 mg Östradiolvalerat injiziert, so steigt der Östradiolspiegel schon nach einem Tag auf 1250 pg/ml an und fällt dann nach 10 Tagen auf 120 pg/ml und nach 25 Tagen auf

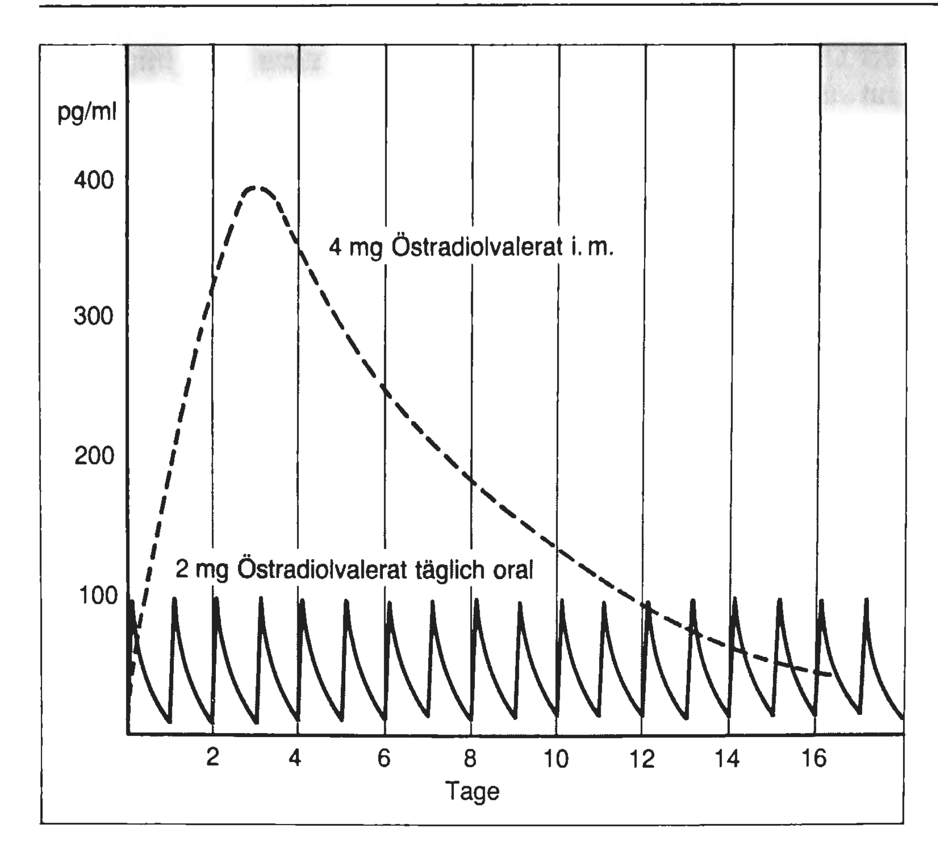


Abb. **18** Zeitlicher Verlauf der Östradiolkonzentrationen im Serum nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 4 mg Östradiolvalerat bzw. während der täglichen Einnahme von 2 mg Östradiolvalerat (236).

15 pg/ml ab (Abb. 7) (736). Auch Östron steigt im Serum am ersten Tag auf 1000 pg/ml an und erreicht nach 10 Tagen noch den Wert von 130 pg/ml (736).

Die intramuskuläre Injektion einer Kombination von 2,5 mg Östradiolbenzoat und 10 mg Östradiolphenylpropionat führt innerhalb von 24 Stunden zu einem Anstieg des Östradiolspiegels auf 1200 pg/ml und des Östronspiegels auf 600 pg/ml. Nach 10 Tagen ist dann die Serumkonzentration des Östradiols auf 140 pg/ml und die des Östrons auf 100 pg/ml abgefallen (736).

Der *Depoteffekt* intramuskulär applizierter Östradiolester ist um so anhaltender, je lipophiler die Substanz ist und je langsamer sie von der Injektionsstelle bzw. – nach ihrer Speicherung im Fettgewebe – aus dem Sekundärdepot freigesetzt wird. Die Ester werden im Blut, in der Leber und in den Zielorganen rasch in Östradiol und die Fettsäure gespalten. Beispielsweise hat Östradiolcipionat (Östradiolcyclopentylpropionat) einen längeren Depoteffekt als Östradiolvalerat oder Östradiolbenzoat, so daß der Gipfelwert des Östradiols im Serum niedriger ist und mit größerer Verzögerung erreicht wird. Nach intramuskulärer Injektion von 5 mg findet man nach 3 bis 6 Tagen einen maximalen Östradiolspiegel von durchschnittlich 340 pg/ml. Dabei treten relativ große individuelle Unterschiede mit Gipfelwerten zwischen 200 und 900 pg/ml auf. Die Injektion von 5 mg Östradiolvalerat führt dagegen schon nach 2 bis 3 Tagen zu einem höheren Östradiolgipfel von 670 pg/ml (zwischen 330 und 1400 pg/ml) und von 5 mg Östradiolbenzoat nach 1 bis 2 Tagen zu einem maximalen Östradiolspiegel von durchschnittlich 940 pg/ml (zwischen 450 und 2500 pg/ml) (676). Im Gegensatz zur oralen Applikation der Östra-

diolester, bei der der größte Teil des Östradiols in der intestinalen Mukosa und in der Leber in Östron umgewandelt wird, erreichen die Östronspiegel nach der intramuskulären Injektion nur 30 bis 40 % der Werte des Östradiols. Noch 10 Tage nach der Injektion von 5 mg Östradiolcipionat findet man Östradiolkonzentrationen im Serum von etwa 100 pg/ml, während nach der Gabe der gleichen Dosis Östradiolvalerat oder -benzoat zu diesem Zeitpunkt die Östradiolspiegel bereits wieder die Ausgangswerte erreicht haben.

Östriol

Östriol, eines der metabolischen Endprodukte des Östradiols (s. Abb. **14**), findet sich im Serum der geschlechtsreifen Frau nur in der verhältnismäßig geringen Konzentration von 10 pg/ml. Die Umwandlung von Östradiol in Östriol verläuft über Östron und 16α-Hydroxyöstron und ist nicht reversibel. Höhere Konzentrationen erreicht Östriol normalerweise nur während der Schwangerschaft; dabei wird es in der Plazenta aus dem DHEA-S gebildet, welches aus der fetalen Nebennierenrinde stammt. Mit Ausnahme von Konjugationsreaktionen wird Östriol kaum metabolisiert. Es wird aber schneller als Östradiol ausgeschieden, da es nur in geringem Maße im Serum an SHBG gebunden ist (922).

Östriol ist ein relativ schwaches Östrogen, das aber durchaus Wirkungen wie Östradiol hervorrufen kann. Seine Wirkungen variieren je nach Organ, Spezies, Applikationsweise und -häufigkeit ganz erheblich. Beispielsweise werden das Hypophysengewicht und die PRL-Sekretion von Östradiol gesteigert, von Östriol in einer Dosis von 6 mg dagegen nicht beeinflußt (386). Beide Östrogene reduzieren jedoch die Gonadotropinspiegel; doch sind beim Östriol mindestens 6 mg notwendig, um LH und FSH um etwa 20 % zu reduzieren (806, 573, 386). Mit der gleichen Dosis werden die hepatischen Serumproteine wie SHBG, Ceruloplasmin oder Angiotensinogen nicht verändert, ebensowenig wie die Lymphozytenreaktivität (386).

Östriol hat einen ausgeprägten Effekt auf das Vaginalepithel; möglicherweise beruht dies auf der Existenz eines *spezifischen östrogenbindenden Proteins in der Vagina* (922). Für die Therapie ist es von besonderer Bedeutung, daß Östriol bei der üblichen Dosierung keine proliferierende Wirkung auf das Endometrium hat, weil es im Vergleich zu Östradiol nur kurze Zeit an die Rezeptoren des Zellkerns gebunden bleibt (s. S. 120). Dadurch werden nach einmaliger Applikation wohl verschiedene Östrogenwirkungen nur in Gang gesetzt, aber nicht vollständig durchgeführt, denn die Stimulation mitotischer Aktivität im Endometrium erfordert die Anwesenheit des Östrogens im Kern für eine bestimmte Zeitspanne. Dies ist mit Östriol nur möglich, wenn es mehrmals am Tag oder mit hoher Dosis appliziert wird. Wenn z. B. dreimal täglich 2 mg oder zweimal 4 mg appliziert werden, kann es zu einer Proliferation des Endometriums kommen (245, 726). Mit der Dosis von 8 mg kann man, wenn zyklisch ein Gestagen zusätzlich gegeben wird, Entzugsblutungen auslösen (1002). Auch eine Mahlzeit, die einige Stunden später eingenommen wird, kann zur Wirkungsverlängerung des Östriols beitragen (Abb. **19**). Aus diesem Grunde empfiehlt sich die Einnahme am späten Abend.

Bei längerer Anwendung, z. B. 6 mg Östriol täglich über mehrere Monate, muß man mit einer Proliferation des Endometriums rechnen, vor allem bei unterernährten Frauen, von denen 60 % Durchbruchsblutungen haben, die ohne Beziehung zum Endometriumbefund sind (933).

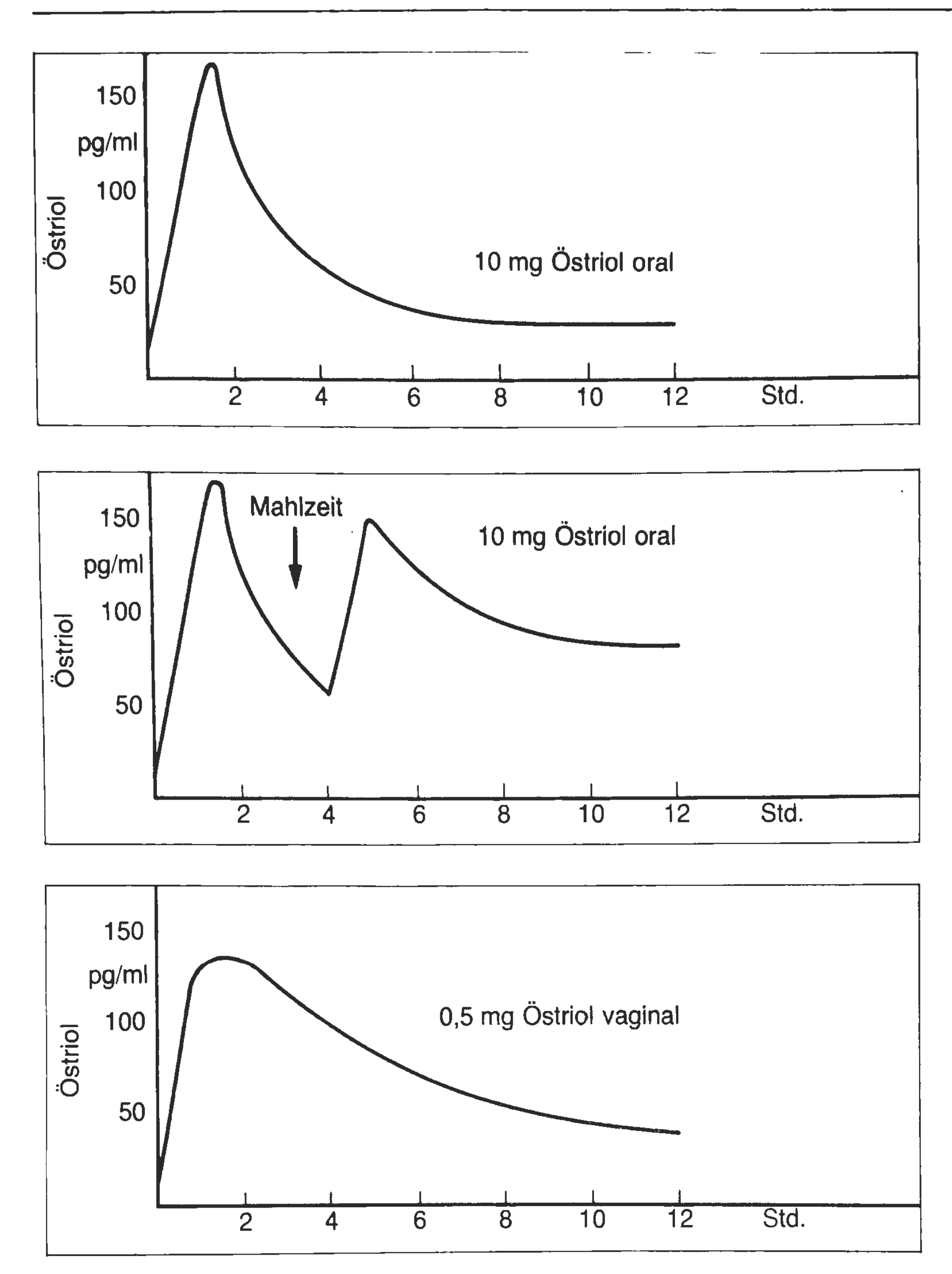


Abb. **19** Zeitlicher Verlauf der Östriolkonzentrationen im Serum nach vaginaler Applikation von 0,5 mg Östriol bzw. nach oraler Einnahme von 10 mg Östriol (246, 727, 373, 591).

Unter bestimmten Umständen und in entsprechend hoher Dosierung kann Östriol sogar antiöstrogene Wirkungen entfalten, da es als schwaches Östrogen mit dem stärker wirksamen Östradiol um die gleichen Rezeptoren konkurriert (922).

Bei oraler Einnahme wird Östriol schon vor der Absorption fast vollständig konjugiert, da das Intestinum eine sehr hohe 3- und 16-Glucuronyltransferaseaktivität aufweist (807, 806). Auf diese Weise gelangen tatsächlich nur etwa 1 bis 2 % des eingenommenen Östriols in den Kreislauf. Etwa 40 % erscheinen als Östriol-16α-glucuronid, ca. 30 % als Östriol-3-glucuronid, 20 % als Östriol-3-sulfat-16α-glucuronid (s. Abb. **13**) und der Rest als Östriol-3-sulfat im Serum. Die Glucuronide werden aber relativ schnell ausgeschieden.

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Östriolkonzentration im Serum nach oraler Ap-

plikation findet man große individuelle Unterschiede (591, 245). In vielen Fällen tritt die maximale Konzentration schon 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme auf, wonach sie mit einer Halbwertszeit von 9 bis 10 Stunden wieder abfällt (591, 807, 245). Es kann aber auch 4 Stunden und länger dauern, bis die Höchstwerte erreicht werden (246). Durch Nahrungsaufnahme kann die Gallenbildung aktiviert werden, so daß vermehrt Konjugate des Östriols mit der Galle ausgeschieden werden. Aufgrund der intestinalen Dekonjugation und Reabsorption (enterohepatischer Kreislauf) kommt es dann zu einem erneuten Anstieg des Serumöstriols (246) (Abb. **19**). Bei der ersten Einnahme von z. B. 8 mg Östriol steigt dessen Serumspiegel nur auf etwa 75 pg/ml an; nach einmonatiger Therapie jedoch liegen die Höchstwerte bei 130 pg/ml und mehr (807). Das bedeutet, daß bei kontinuierlicher Einnahme die Wirkung des Östriols zunimmt. Da die Serumkonzentration des konjugierten Östriols bei etwa 60 ng/ml relativ konstant bleibt, muß man annehmen, daß sich das Gleichgewicht zwischen freiem und konjugiertem Östriol erst nach einiger Zeit einstellt. Der Quotient beträgt bei oraler Einnahme 1:500 (807).

Nach vaginaler Applikation von Östriol liegt der Anteil des unkonjugierten Östriols im Serum 10- bis 20mal höher als nach oraler Einnahme, da die gastrointestinale Metabolisierung vermieden wird. Etwa 20 % des vaginal applizierten Östriols erscheinen unkonjugiert im Serum. Bei einer Dosis von z. B. 0,5 mg kann man 2 Stunden nach der Einnahme einen maximalen Serumspiegel von 100 bis 150 pg/ml erwarten (806, 727) (Abb. **19**). Daneben findet man im Serum etwa 20 % der eingenommenen Dosis als Östriol-3-glucuronid, 25 % als Östriol-16α-glucuronid, 20 % als Östriol-3-sulfat-16α-glucuronid und 15 % als Östriol-3-sulfat (806). Deshalb beträgt das Verhältnis Östriol : Östriolkonjugate nach vaginaler Applikation nur etwa 1:5 (807). Die Annahme, daß die Absorption von Östriol mit der Zeit durch die Reifung des Vaginalepithels verschlechtert wird, konnte nicht bestätigt werden (591). Bei der vaginalen Absorption spielt auch die Galenik eine Rolle; bei Gabe von 0,5 mg wird der maximale Östriolspiegel mit einem Suppositorium schon nach 1 Stunde, mit einer Creme erst nach 2 Stunden erreicht (591). Umgekehrt wird das Maximum der Östriolkonjugate mit der Creme nach 4 Stunden, mit dem Suppositorium erst nach 8 Stunden erreicht (591). Die Verwendung von Ovula stellt eine Art von Depot dar, da sie sich erst nach 3 bis 4 Stunden völlig aufgelöst haben. Dies erklärt vermutlich den leichten Effekt von östriolhaltigen Vaginalovula auf das Endometrium (1011).

Östradiol und Östriol

Bei oraler Einnahme einer Kombination von 2 mg mikronisiertem Östradiol und 1 mg mikronisiertem Östriol wird der höchste Östriolspiegel von ca. 50 pg/ml nach etwa 1 Stunde und der Östradiolgipfel von 120 pg/ml mit einer leichten Verzögerung nach 1,5 Stunden erreicht. Noch langsamer steigt der Östronspiegel an und erreicht seinen höchsten Wert von 200 bis 300 pg/ml nach 4 Stunden (268, 866) (Abb. **20**). Die Konzentration von Östron und Östradiol bleibt bis zu 8 Stunden auf diesem Niveau, vermutlich wegen der Umwandlung von Östradiol in Östron oder Östronsulfat bzw. von Östron in Östradiol sowie der Reabsorption im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufs (268). Selbst 24 Stunden nach der Einnahme sind die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht. Die absolute Höhe des Serumspiegels der einzelnen Östrogene ist von der Dosis im angewendeten Präparat abhängig. Wird zusätzlich 1 mg mikronisiertes Norethiste-

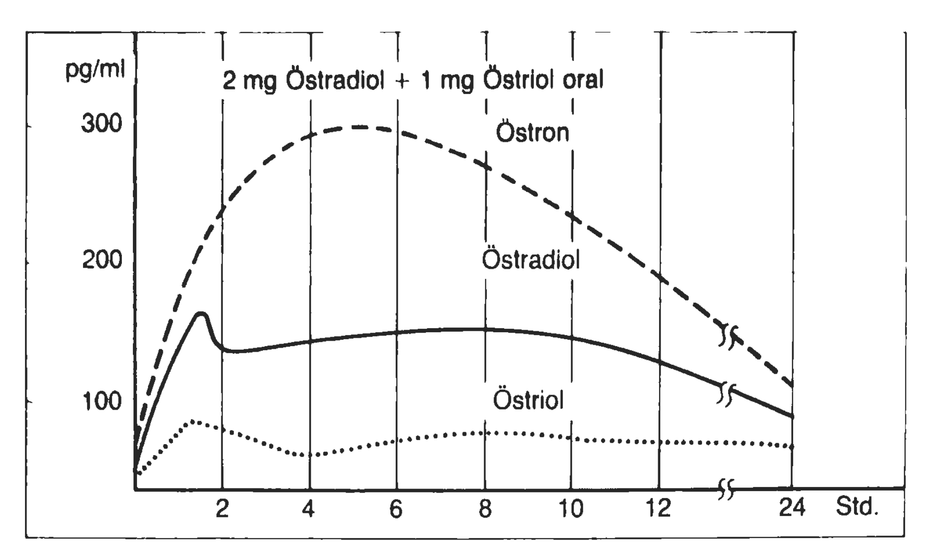


Abb. **20** Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von Östron, Östradiol und Östriol nach der Einnahme von 2 mg Östradiol + 1 mg Östriol (268, 866).

ronacetat pro Tag als Gestagenkomponente im Sinne des Zweiphasenprinzips verabreicht, so tritt der maximale Norethisteronspiegel von ca. 20 ng/ml innerhalb einer Stunde nach Einnahme des Präparats auf, um danach rasch wieder abzufallen. Der Östrogenspiegel wird dadurch nicht beeinflußt (866).

Im Grunde ist der Zusatz des schwachen Östrogens Östriol zu den östradiolhaltigen Präparaten *völlig überflüssig,* da es praktisch unwirksam bleibt. In einer Doppelblindstudie wurde nachgewiesen, daß sich keinerlei klinische, laboranalytische oder histologische Unterschiede nachweisen lassen, wenn Östradiol kombiniert mit Östriol oder allein verabreicht wird (388).

Konjugierte Östrogene

Bei den *konjugierten Östrogenen,* die häufig auch als „natürliche Östrogene“ bezeichnet werden, handelt es sich um eine Mischung von 9 strukturell verwandten Östrogensulfaten (s. Abb. **10**), die aus dem Urin trächtiger Stuten gewonnen werden. Da ein erheblicher Anteil der Östrogene aus Equilin-, Equilenin- oder Dihydroequileninsulfat besteht, die nur beim schwangeren Pferd und nicht im Organismus der Frau vorkommen, kann man diese Präparate schwerlich als *„natürlich“* für den Menschen bezeichnen. Darüber hinaus sind die Wirkungen von Equilin und Equilenin bei der Frau im einzelnen noch nicht richtig untersucht worden.

Die konjugierten Östrogene bestehen zu etwa 50 % aus Östronsulfat-Natrium, zu 25 % aus Equilinsulfat-Natrium, zu 15 % aus 17α-Dihydroequilinsulfat-Natrium sowie aus geringeren Mengen an 17α-Dihydroequileninsulfat-Natrium, 17α-Östradiolsulfat-Natrium, 17β-Östradiolsulfat-Natrium, 17α-Dihydroequilinsulfat-Natrium und 17β-Dihydroequileninsulfat-Natrium. Die beiden letzten Konjugate sind Metaboliten des Equilinsulfat-Natriums (869).

Aus Tab. **8** geht hervor, daß Östronsulfat und Equilinsulfat wegen ihrer Wirkungsstärke und ihres hohen Anteils an der Gesamtmenge die größte Bedeutung haben. Hinsichtlich

Tabelle 8 Wirkungsstärke der konjugierten Östrogene (869)

	Vaginalepithel der Ratte	Wachstum des Ratten-uterus	Suppression der urinären Gonadotropine
Presomen, Transannon	100%	100%	100
Na-Östronsulfat (50%)	78%	32%	40%
Na-Equilinsulfat (25%)	108%	80%	200%
Na-17α-Dihydroequilinsulfat (15%)	0,2%	2,6%	12%
Na-Equileninsulfat	3,3%	11%	
17β-Östradiol-3-Na-Sulfat	260%	246%	
17α-Östradiol-3-Na-Sulfat	0,3%	3,5%	6%
17β-Dihydroequilin-3-Na-Sulfat	217%	200%	
17β-Dihydroequilenin-3-Na-Sulfat	0,6%	9,4%	
17α-Dihydroequilenin-3-Na-Sulfat	0,1%	1,3%	0%

ihrer Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor sind die Östrogensulfate praktisch inaktiv, so daß sie nur nach Abspaltung des Schwefelsäurerests wirksam werden können. Die Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor ist beim Östradiol-17β am höchsten (100%) und nimmt um so mehr ab, je mehr Doppelbindungen im Ring B vorhanden sind; deshalb weist Equilin nur 40% und Equilenin nur 7% der Bindungsaffinität des Östradiols auf (869). Außerdem sind die 17β-Diole wirksamer als die 17-Ketone, und letztere aktiver als die 17α-Diole (869) (Tab. **8**).

Die Pharmakokinetik der konjugierten Östrogene ist sehr komplex und noch weitgehend unbekannt, denn die verschiedenen Komponenten können zum Teil ineinander umgewandelt werden. Darüber hinaus stellt sich nach der Einnahme im Organismus ein Gleichgewicht zwischen den Sulfaten und den unkonjugierten Steroiden ein (869).

Während der Absorption und Leberpassage wird nur ein kleiner Teil der Östrogensulfate hydrolysiert; deshalb findet man nach Einnahme von Östronsulfat im Serum ein Verhältnis von Östronsulfat : Östron von 30 : 1. Die Sulfate stellen die dominierende Fraktion dar und haben aufgrund ihrer hohen Affinität zum Albumin – weshalb sie fast vollständig an Protein gebunden zirkulieren – eine längere Halbwertszeit als die unkonjugierten Östrogene (79). Die mittlere Halbwertszeit von Equilinsulfat beträgt 190 Minuten, die von Equilin nur 27 Minuten; dementsprechend beläuft sich die Metabolic Clearance Rate (MCR) von Equilinsulfat nur auf 6 bis 8% derjenigen von Equilin. Aus Equilin entstehen sehr schnell 17β-Dihydroequilin, 17β-Dihydroequilinsulfat sowie vor allem Equilinsulfat (79). Etwa 80% der Steroide erscheinen im Urin, wobei Equilin noch 2- bis 5mal schneller ausgeschieden wird als Östradiol und Östron (79, 869).

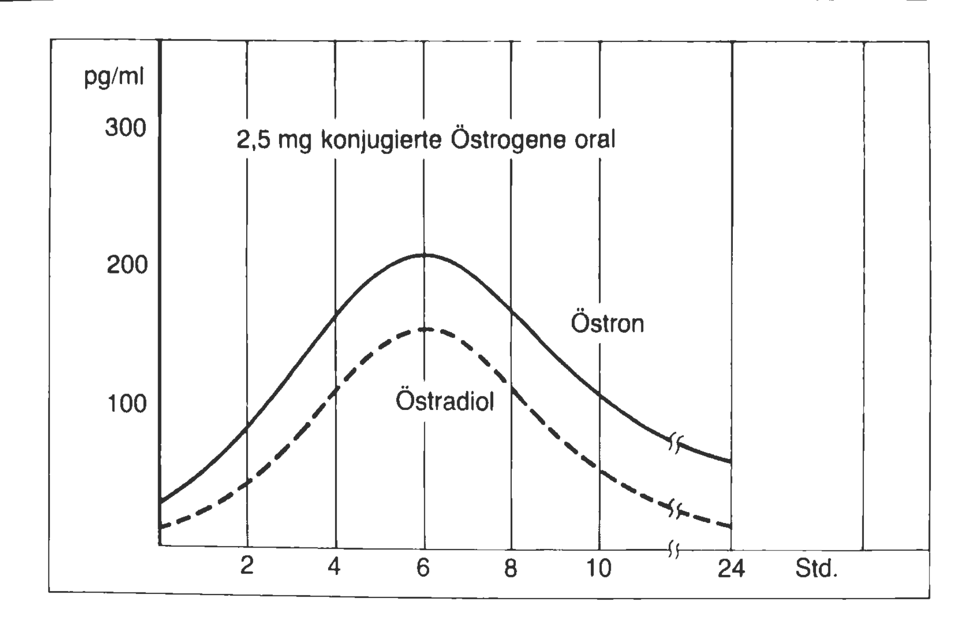
In ähnlicher Weise wie Equilinsulfat haben auch die Sulfate von Östradiol, Östron und anderer Steroide eine deutlich verlängerte Halbwertszeit, so daß sie eine große physiologische Reserve inerter Prohormone darstellen, die langsam in die freien, wirksamen Östrogene umgewandelt werden können. Die dafür verantwortlichen Arylsulfatasen findet man in der Leber und den Östrogenzielorganen Uterus, Hypophyse und Gehirn. Von Bedeutung dürfte der Befund sein, daß man bei den meisten Frauen *noch 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit täglich 1,25 mg konjugierter Östrogene erhebliche Mengen an Equilin im Serum findet*, während die Östradiol- und Östronspiegel wieder auf die Ausgangswerte zurückgegangen sind (980).

Östronsulfat, mit 50 % der Hauptbestandteil der konjugierten Östrogene, wird nach oraler Applikation weitaus schneller absorbiert als Östron. Entsprechend der gegenseitigen Umwandlung in Östron sowie in Östradiol, die in der Leber und den Zielorganen erfolgt, stellt sich im Serum ein Gleichgewicht zwischen Östron und Östronsulfat ein, das deutlich zugunsten des Sulfats verschoben ist. Die Metaboliten sind die gleichen wie nach oraler Gabe von Östron oder Östradiol. Allerdings übersteht Östronsulfat zu etwa 30 % unverändert die Leberpassage (915). Ein gewisser Teil des Östronsulfats wird im Organismus, insbesondere im Endometrium gespeichert. Die Substanz erscheint schon nach 15 bis 30 Minuten in etwa gleichen Mengen in der Galle und im Urin, und zwar in der Galle jeweils zu etwa 30 % als Östronglucuronid und als Östronsulfat bzw. im Urin zu fast 90 % als Östron-, Östradiol- oder Östriolglucuronid (915). Das gleiche gilt für die Metaboliten. Nach 24 Stunden sind 25 bis 30 % und nach 48 Stunden über 50 % des eingenommenen Östronsulfats im Urin ausgeschieden. Die mit der Galle in das Intestinum gelangenden Östronkonjugate sind einer starken Reabsorption unterworfen (enterohepatischer Kreislauf), was die verzögerte Ausscheidung des Östronsulfats erklärt (915).

Im Gegensatz zum Äthinylöstradiol, dessen Konzentration im Serum nach der Einnahme steil ansteigt, kommt es nach der oralen Applikation von konjugierten Östrogenen zu einem relativ langsamen Anstieg der Konzentrationen von Östron bzw. dem daraus entstehenden Östradiol im Serum, so daß die Wirkung etwas verzögert eintritt. Erst 6 Stunden nach der Einnahme von 2,5 mg konjugierter Östrogene wird der maximale Östronspiegel von etwa 200 pg/ml und der Östradiolgipfel mit 150 pg/ml erreicht (78, 877) (Abb. **21**). Das biologisch wirksame Östrogen ist das Östradiol, das aus Östron gebildet wird; demnach ist Östron das Prähormon des Östradiols (984). Andererseits wird Östron im Zielorgan (z. B. im Endometrium) durch die Östradiol-17β-Dehydrogenase aus Östradiol gebildet und limitiert so dessen Wirkung. Der Östriolspiegel bleibt unverändert.

Bei oraler Anwendung von konjugierten Östrogenen werden die Serumgonadotropine dosisabhängig supprimiert, und zwar mit 1,25 mg pro Tag um etwa 50 % und mit 2,5 mg pro Tag um 80 %, wobei sie aber immer noch deutlich über den Werten der Prämenopause liegen (310). Dagegen erreicht man mit der Dosis von 1,25 mg pro Tag eine Reifung des Vaginalepithels wie im Normalzyklus (310); die Dosis von 0,3 mg pro Tag ist in dieser Hinsicht bei oraler Gabe nicht ausreichend. Die Dosis von 0,625 mg vermindert bei 60 % der Patientinnen die Hitzewallungen, führt aber auch zu einer Proliferation des Endometriums, so daß es bei ca. 80 % der Frauen zu Entzugsblutungen kommt (1003). Dabei wirken Equilin und Dihydroequilin weitaus stärker auf das Endometrium als Östronsulfat.

Die konjugierten Östrogene beeinflussen die hepatischen Serumproteine wesentlich mehr als Östradiol und Östronsulfat, *was ebenfalls auf die Wirkung der Equine zurückgehen dürfte.* Bei oraler Gabe werden die Serumparameter schon bei relativ niedrigen Dosierungen verändert. Dabei ist zu beachten, daß z. B. TBG, SHBG, CBG und das Reninsubstrat in der Postmenopause sich nicht von den Werten jüngerer Frauen unterscheiden. SHBG steigt bereits bei einer Dosis von 0,15 mg konjugierter Östrogene an und erreicht bei Einnahme von 1,25 mg den vierfachen Wert. CBG reagiert schon bei einer Dosis von 0,625 mg mit einem Anstieg und wird durch die Gabe von 1,25 mg um die Hälfte erhöht. Das Reninsubstrat bzw. das TBG reagieren bereits auf die orale Dosis von 0,3 mg mit einer Zunahme, und erreichen bei 1,25 mg den dreifachen bzw. einen um 50 %



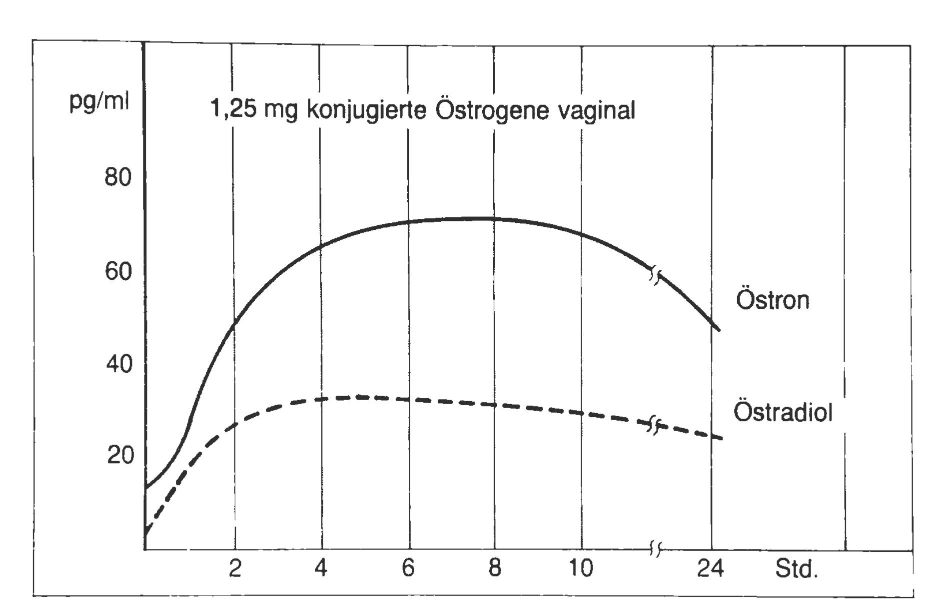


Abb. **21** Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von Östradiol und Östron nach der Einnahme von 2,5 mg konjugierter Östrogene bzw. nach vaginaler Applikation von 1,25 mg konjugierter Östrogene (78, 755, 877).

erhöhten Wert (310). Der T_4-Spiegel nimmt bei Dosen über 0,625 mg zu, während der FT_4-Index unverändert bleibt; allerdings wird der T_3-Uptake-Wert reduziert (310). Die urinäre Calcium-Kreatinin-Ausscheidung wird schon durch die Einnahme von 0,3 mg konjugierter Östrogene verringert und erreicht mit 0,625 mg Werte, die niedriger sind als bei prämenopausalen Frauen (310, 573). Demnach dürfte die orale Dosis von 0,625 mg pro Tag für die Osteoporoseprophylaxe ausreichend sein.

Die konjugierten Östrogene sind bei oraler Applikation im Vergleich zur vaginalen 6mal wirksamer, wenn man die Wirkung auf FSH, die Calcium-Kreatinin-Ausscheidung, das TBG und das Reninsubstrat betrachtet und 16mal wirksamer, wenn man den Effekt auf SHBG als Maßstab nimmt.

Dagegen sind die konjugierten Östrogene in ihrer Wirkung auf das Vaginalepithel bei vaginaler Applikation 4mal wirksamer als bei der oralen; denn bei niedriger Dosierung, z. B. mit 0,3 mg, wirken die konjugierten Östrogene hauptsächlich lokal und haben keine systemische Wirkung, da der Östrogenspiegel praktisch nicht ansteigt (225). Die vaginale Dosis von 0,3 mg pro Tag reicht zur Besserung einer atrophischen Kolpitis völlig aus, ohne dabei die Serumproteine oder Gonadotropine zu beeinflussen. Dies kann eventuell von Bedeutung sein für Patientinnen mit leberabhängigen Kontraindikationen (Lebererkrankungen, Hochdruck, Hyperlipidämie, Thrombophlebitis, Gallenblasenerkrankungen) (573). Bei höherer Dosierung werden aber auch diese Parameter verändert, wobei sich vor allem die Wirkung der Equine bemerkbar machen dürfte.

Durch die vaginale Applikation erreicht man erst nach längerer Anwendung Östrogenspiegel wie nach oraler Einnahme (225, 554). Die vaginale Applikation von 1,25 mg konjugierter Östrogene in 2 mg Creme führt zu einem Anstieg des Östronspiegels auf etwa 70 pg/ml und des Östradiolspiegels auf 30 pg/ml (755) (Abb. **21**). Doch ist nach 24 Stunden die Östrogenkonzentration im Serum noch deutlich erhöht.

Äthinylöstradiol

Äthinylöstradiol ist *viel wirksamer* als bisher angenommen wurde. Schon die Dosis von 5 μg (die in ihrer Wirkung der von 0,625 mg konjugierter Östrogene entspricht) reicht aus, um das vaginalzytologische Bild auf den Stand der Prämenopause zu bringen. Die tägliche Einnahme von nur 10 μg schützt vermutlich vor Osteoporose, da sie die urinäre Calcium-Kreatinin-Ausscheidung auf oder unter die Werte verringert, die man bei Frauen mit einem normalen Zyklus findet. Während 5 μg Äthinylöstradiol bei etwa 40 % der Frauen die Hitzewallungen bessern, sind es bei 10 μg 65 % und bei 15 μg fast 80 %; noch höhere Dosen wirken allerdings nicht stärker (442).

Obwohl die LH- und FSH-Spiegel durch die Dosis von 10 μg um 40 bis 50 % reduziert werden, erreicht man selbst mit 50 μg keine prämenopausalen Werte (572). Äthinylöstradiol hat eine überaus starke Wirkung auf den hepatischen Metabolismus. Vermutlich beruht dies auf der hohen Konzentration, die während der primären Passage durch die Leber nach der oralen Einnahme und Resorption im Dünndarm entsteht und 4- bis 5mal höher ist als im peripheren Blut. Äthinylöstradiol wird nach der Einnahme rasch und ziemlich vollständig absorbiert und erreicht im Serum nach 1 bis 2 Stunden sein Maximum (893). Die Gabe von 5 μg steigert den TBG-Spiegel um 45 %, während 10 μg den Serumspiegel des Reninsubstrats um 130 %, den des SHBG um 200 % und den des CBG um 45 % erhöhen (572). Wegen dieses vergleichsweise sehr starken hepatischen Effekts (s. S. 257) sollte Äthinylöstradiol nach Möglichkeit nicht zur Östrogensubstitution eingesetzt werden.

Aber auch bei vaginaler Applikation von 20 μg Äthinylöstradiol werden die hepatischen Serumproteine stark stimuliert; u. a. steigt CBG um 100 % an (819), d. h. stärker als nach oraler Einnahme. Möglicherweise hängt dies mit einer verzögerten Absorption in der Vaginalmukosa zusammen, die einen länger erhöhten Serumspiegel von Äthinylöstradiol bewirken könnte.

Östrogene und Androgene

Durch die Anwendung eines Depotpräparats aus 4 mg Östradiolvalerat und 200 mg DHEA-Önanthat (Prasteronönanthat), einem sehr schwach wirksamen Androgen, können klimakterische Frauen für 4 bis 6 Wochen beschwerdefrei werden (6). Es kommt bei längerer Anwendung zu einer mäßigen Proliferation des Endometriums, eventuell auch zu einer zystisch-glandulären Hyperplasie, da das DHEA-Önanthat keinen Antiöstrogeneffekt aufweist. Das DHEA beeinträchtigt auch nicht die Wirkung des Östrogens auf das Vaginalepithel. Wenn Nebenwirkungen auftreten, so gehen sie vom Östradiolvalerat aus, weil DHEA den hepatischen Stoffwechsel kaum beeinflußt.

Während der Östradiolspiegel nach einem Maximum von etwa 400 pg/ml während der ersten 2 bis 6 Tage nach der Injektion allmählich abfällt und nach 2 Wochen den Ausgangswert erreicht (Halbwertszeit 4 – 5 Tage), zeigt das DHEA-Depot eine längere Wirkung. Dem Maximum des DHEA-Spiegels zwischen 10 und 25 ng/ml während der ersten 4 Tage folgt ebenfalls ein langsamer Abfall, wobei aber das Serum-DHEA erst nach 18 Tagen die Werte vor der Injektion erreicht (Halbwertszeit 9 Tage) (Abb. 7) (237). DHEA wird zu etwa 1 % über Androstendion in Testosteron umgewandelt (514), so daß es zu einem leichten Anstieg der beiden Androgene im Serum kommen kann. Werden die Injektionen mehrmals im Abstand von 4 Wochen vorgenommen, so steigt bei der Hälfte der Frauen der Testosteronspiegel allmählich an und erreicht nach 3 Monaten mit 0,8 ng/ml die obere Normgrenze (669). Zwar kann das DHEA in Östron umgewandelt werden, doch dürfte davon der Östradiolspiegel kaum beeinflußt werden (449). Auch die Serumkonzentrationen der Gonadotropine und der Corticosteroide werden praktisch nicht verändert. Möglicherweise hat DHEA bei adipösen Frauen einen leichten katabolen Effekt, da es bei alleiniger Injektion von 200 mg DHEA-Önanthat zu einer Gewichtsreduktion kommt, wobei das DHEA vermehrt im Fettgewebe gespeichert wird.

Nach der Injektion einer Kombination von 4 mg Östradiolvalerat und 90 mg Testosteronönanthat steigt der Testosteronspiegel innerhalb von 2 Wochen auf Werte zwischen 1,1 und 6 ng/ml an (958). Bei diesen hohen Testosteronspiegeln muß man im Gegensatz zu der Kombination von Östradiolvalerat und DHEA-Önanthat allerdings *mit erheblichen Virilisierungserscheinungen rechnen.*

Die Implantation von 100 mg Testosteron zusätzlich zu 50 mg Östradiol führt ebenfalls zu einer starken Zunahme der Testosteronkonzentration im Serum. Sie steigt innerhalb von 2 Monaten auf 1,5 bis 2 ng/ml und fällt dann allmählich auf 1,4 ng/ml nach 4 Monaten und auf 0,8 ng/ml nach 6 Monaten ab (897, 259). Da aber der Serumspiegel des freien Testosterons im Normalbereich bleibt – er steigt von 0,6 auf 2 pg/ml im ersten Monat an und beträgt nach 3 Monaten noch 1,3 pg/ml (122) –, sind die entsprechenden Nebenwirkungen weniger ausgeprägt.

Bei den hohen Serumkonzentrationen macht sich der Antiöstrogeneffekt des Testosterons auf das Vaginalepithel und auf das Endometrium bemerkbar, so daß die Häufigkeit von Zwischenblutungen und das Risiko einer Endometriumhyperplasie verringert sind. Dagegen werden die günstigen Wirkungen der Östrogene auf die klimakterischen Beschwerden nicht beeinträchtigt, sondern durch den roborierenden Effekt des Androgens unterstützt (122).

Die alleinige Implantation von 200 mg Testosteron, die zu einem Testosteronspiegel von 1,75 ng/ml führt, hat zwar eine starke Wirkung auf die Libido, ist aber hinsichtlich der

klimakterischen Beschwerden unwirksam (897). Wegen der Vermeidung der primären Leberpassage sind die ungünstigen Wirkungen auf die Lipoproteine weniger auffallend.

Wirkungsmechanismus der Östrogene

Ein Zielorgan der Östrogene ist daran zu erkennen, daß sich die Östrogene für einen längeren Zeitraum in seinen Zellen aufhalten. Verantwortlich dafür ist die *spezifische Bindung des Östrogens an bestimmte Proteine, die Östrogenrezeptoren,* deren höchste Konzentrationen in den Geweben des reproduktiven Systems, nämlich Uterus, Vagina und Brustdrüse sowie im Hypothalamus und in der Hypophyse zu finden sind. Sie sind aber auch in anderen Geweben, u. a. in der Leber, Niere, Nebenniere und im Ovar vertreten – ein Hinweis auf einen Einfluß der Östrogene auf diese Organe.

Nach rascher Überwindung der Zellmembranbarriere (vermutlich durch Diffusion) stellt die Bindung des Östrogens an den Östrogenrezeptor den ersten Schritt einer Folge von biochemischen Prozessen dar, die in ihrer Gesamtheit als Östrogeneffekt bezeichnet werden. Der Rezeptor ist dabei der eigentliche Signalgeber, der durch das Steroid lediglich aktiviert wird und zwar durch eine allosterische Konformationsänderung. Dadurch wird nicht nur die Bindungsaffinität zwischen Rezeptor und Östrogen verstärkt, sondern es kommt auch vermutlich zu einer Dimerisierung des Östrogenrezeptorkomplexes (626, 539). Bei optimaler Konformation bindet dieser Komplex mit hoher Affinität und für eine relativ lange Zeit an spezielle Bindungsstellen im Chromatin des Zellkerns.

Vorerst ist noch nicht geklärt, ob es die klassischen Östrogenrezeptoren im Zytosol gibt oder ob es sich bei ihnen um Artefakte handelt, die aus dem Zellkern während der Auftrennung der Zellbestandteile freigesetzt werden (964). Denn im Zellkern findet man auch Östrogenrezeptoren, die nicht mit einem Östrogen verbunden sind. Dies dürfte aber auch der Grund dafür sein, daß ihre Affinität zu den Bindungsstellen des Chromatins relativ gering ist.

Die aktivierten Östrogenrezeptorkomplexe dagegen binden bevorzugt und mit hoher Affinität an eine relativ geringe Zahl spezifischer Bindungsstellen auf dem Genom. Neben diesen Typ-I-Bindungsstellen, die für die frühen, kurzfristigen (0 bis 6 Stunden) Östrogenwirkungen verantwortlich sind und von denen es 100 bis 2000 im Kern der Zielzelle gibt, findet man eine sehr große Anzahl (20 000 bis 30 000) von Typ-II-Bindungsstellen mit geringer Bindungsaffinität im Zellkern. Diese sogenannten sekundären Bindungsstellen werden erst durch die Östrogenwirkung an den Typ-I-Bindungsstellen induziert oder aktiviert und sind für die späten, längerfristigen Östrogenwirkungen wie z. B. das Wachstum des Uterus verantwortlich (577).

Grundsätzlich bestimmt die Anzahl der pro Zelleinheit im Kern vorhandenen Östrogenrezeptorkomplexe das Ausmaß der Östrogenwirkung. Da die Östrogene die Neusynthese ihrer eigenen Rezeptoren induzieren, verstärken sie ihre eigene Wirkung. Jedoch ist für die Auslösung eines maximalen Effekts bei manchen östrogenabhängigen Reaktionen nur die Besetzung eines relativ geringen Anteils der Typ-I- (10 %) und Typ-II-Bindungsstellen (20 %) erforderlich, während es bei anderen 50 % oder 80 % sind.

Diese Vorgänge laufen zum Teil mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab. Ein Beispiel für eine frühe Reaktion unter Beteiligung der Typ-I-Bindungsstellen stellt die Produktion eines östrogenspezifischen Proteins im Uterus („Induced Protein") dar, bei der

es bereits 10 Minuten nach der Bildung des Östrogenrezeptorkomplexes zur Synthese von mRNS und nach 40 bis 60 Minuten zur Synthese des Proteins kommt (464). In der Folgezeit wird noch eine Reihe weiterer Proteine und Enzyme produziert. Zu den späten, längerfristigen Östrogenwirkungen, bei denen die Besetzung der Typ-II-Bindungsstellen über einen längeren Zeitraum (6 bis 24 Stunden) notwendig ist, zählt u. a. das Wachstum des Uterus oder die Produktion von Progesteronrezeptoren.

Damit wird deutlich, daß die *Dauer des Aufenthalts des Östrogenrezeptorkomplexes im Zellkern* von besonderer Wichtigkeit für den Östrogeneffekt ist. Je länger der Komplex im Chromatin verbleibt, um so stärker ist die biologische Wirkung (959). Der vollständige Ablauf einer östrogenen Reaktion im Uterus einschließlich der Proliferation erfordert, daß eine Mindestzahl von Östrogenrezeptorkomplexen über 6 und mehr Stunden im Zellkern gebunden sind (31).

Die Lebensdauer dieses Komplexes im Chromatin wird von der Affinität des Östrogens zu seinem Rezeptor bzw. von der Dissoziation des Steroids aus dem Komplex bestimmt. Denn nach Abspaltung des Östrogens ist der Rezeptor solange wirkungslos, bis er erneut ein Östrogen gebunden hat.

Auf dieser Basis läßt sich die unterschiedliche Wirkung der verschiedenen Östrogene erklären. Östriol aktiviert zwar den Rezeptor in gleicher Weise wie Östradiol, so daß die Komplexe die gleichen Bindungsstellen im Kern besetzen. Jedoch dissoziiert Östriol viermal so schnell von dem Rezeptorkomplex ab wie Östradiol. Dementsprechend beträgt die Halbwertszeit des aktivierten Rezeptors mit Östradiol im Kern 170 Minuten, mit Östriol dagegen nur 40 Minuten (959). Dies ist zwar ausreichend, um die frühen Östrogeneffekte wie Glucoseverwertung, Wassereinlagerung, Synthese bestimmter Proteine usw. auszulösen; darin unterscheidet sich Östriol nicht von Östradiol (31). Doch ist die Aufenthaltsdauer des Östriolrezeptorkomplexes im Kern zu kurz, um bei einmaliger Applikation einer normalen Dosis einen der *späten Östrogeneffekte*, z. B. die Proliferation des Endometriums hervorzurufen, wie dies bei Gabe von Östradiol oder Äthinylöstradiol der Fall ist. Denn im Gegensatz zu den Östradiolrezeptorkomplexen sind nach 6 Stunden keine Östriolrezeptorkomplexe mehr im Kern vorhanden.

Bei sehr hoher Dosis, bei Implantation eines Depots oder bei mehrmaliger Applikation am Tag (wodurch ein langfristig erhöhter Serumspiegel erzielt wird) kann aber Östriol wie Östradiol auch die sogenannten späten Östrogenwirkungen, z. B. das Wachstum des Uterus oder die Produktion von Progesteronrezeptoren induzieren (166, 72). Andererseits übt Östriol einen gewissen antagonistischen Einfluß auf die Wirkung des Östradiols aus, wenn es zusammen mit diesem gegeben wird. Denn es konkurriert mit letzterem um die Rezeptoren und reduziert so die Zahl der im Kern gebundenen Östradiolrezeptorkomplexe (166). Da die Verweildauer der Östriolrezeptorkomplexe im Zellkern relativ kurz und die Zahl der Östradiolrezeptorkomplexe verringert ist, ist der späte Östrogeneffekt, z. B. die Synthese von Progesteronrezeptoren, reduziert (72).

Die unterschiedliche molekularbiologische Wirkung der Vielzahl von existierenden schwachen und starken Östrogenen sowie der Antiöstrogene hängt – wenn man die Rolle der Bioverfügbarkeit und der Metabolisierung außer acht läßt – in erster Linie von der allosterischen Konformationsänderung des Rezeptors nach Bildung des Steroidrezeptorkomplexes ab, die ihrerseits von der chemischen Struktur des jeweiligen Östrogens diktiert wird.

Tabelle **9** Relative Bindungsaffinität der Sexualsteroide zum Östrogenrezeptor (584, 869, 236, 391, 272, 74, 357)

Östradiol-17β	100 %	Dihydroequilin-17β	47 %
Östron	11 %	Dihydroequilin-17α	31 %
Östriol	10 %	Dihydroequilenin-17β	46 %
2 Hydroxyöstradiol	23 %	Dihydroequilenin-17α	43 %
4-Hydroxyöstradiol	43 %	Östradiolvalerat	2 %
2-Methoxyöstradiol	0,05 %	Äthinylöstradiol	100 %
4-Methoxyöstradiol	1,3 %	Mestranol	1 %
2-Hydroxyöstron	3 %	Lynestrenol	0,6 %
4-Hydroxyöstron	10 %	3β-Hydroxyl-Lynestrenol (Ethynodiol)	18 %
2-Methoxyöstron	0,01 %		
4-Methoxyöstron	0,1 %	Desogestrel	0,2 %
Östetrol (15α-Hydroxyöstriol)	0,5 %	3-Ketodesogestrel	0,2 %
Östradiol-17α	32 %	3β-Hydroxy-Desogestrel	2,1 %
Ostrogensulfate	2 %	Norethynodrel	1,5 %
Equilin	40 %	Norethisteron	0,2 %
Equilenin	7 %	Levonorgestrel	0,2 %

Die Konformation des Komplexes entscheidet nämlich über Affinität und Dauer der Bindung an die Typ-I- und Typ-II-Bindungsstellen im Chromatin, deren Verteilungsmuster von Organ zu Organ verschieden ist. Die Zellen der östrogenabhängigen Gewebe sind nämlich unterschiedlich differenziert, d. h. die Wirkung des Östrogens auf das Vaginalepithel unterscheidet sich von der auf das Endometrium. Zwar sind die Östrogenrezeptoren in allen Zielorganen identisch (693), doch werden vermutlich in den Zellkernen unterschiedlich lokalisierte Typ-I- und Typ-II-Bindungsstellen in quantitativ und zeitlich differierender Weise von den Östrogenrezeptorkomplexen besetzt und damit unterschiedliche Reaktionen ausgelöst. Darüber hinaus trägt die unterschiedliche Ausstattung der Zellen der Vagina bzw. des Uterus mit metabolisierenden Enzymen zu der voneinander abweichenden Ansprechbarkeit der Zielorgane gegenüber den verschiedenen Östrogenen bei; beispielsweise findet man im Uterus eine relativ hohe Aktivität der Östradiol-17β-Dehydrogenase, während sie in der Vagina kaum meßbar ist (693). Die Aktivität dieses Enzyms, das an der Kontrolle der Wirkungsstärke und -dauer des Östradiols beteiligt ist, wird durch Gestagene erhöht und von DHEA-S gehemmt (743). Die Östradiol-17β-Dehydrogenase wandelt das stark wirksame Östradiol in Östron um, dessen Bindungsaffinität für den Östrogenrezeptor relativ gering ist (Tab. **9**).

Deshalb – und weil es leicht in das unwirksame Östronsulfat metabolisiert wird – hat Östron eine kurze Retentionszeit im Kern; es verläßt Zellkern und Zielzelle in bevorzugtem Maße und limitiert die Wirkung des Östradiols. Es konnte gezeigt werden, daß 60 bis 80 % des Östradiols und Östriols in den Zellkernen des Endometriums, Myometriums und der Vagina erscheinen, während Östron dort praktisch nicht zu finden ist (984).

Demnach stellt Östron im Serum das Prähormon für Östradiol dar und begrenzt andererseits als Metabolit in der Zielzelle die Wirkung des Östradiols (984).

Die bisherigen Erkenntnisse sprechen dafür, daß es sich bei den Östrogeneffekten auf das Vaginal- und Blasenepithel sowie auf den Zervikalmukus überwiegend um sogenannte frühe, rasch ablaufende Reaktionen im Zellkern handelt, die auch von schwachen Östrogenen wie Östriol ausgelöst werden können. Dagegen erfordert die Prolifera-

tion des Endometriums eine längere Anwesenheit des Östrogens im Chromatin, die – bei bolusförmiger Applikationsweise – nur bei Östradiol, Äthinylöstradiol oder anderen stark wirksamen Östrogenen möglich ist. Östriol hat nur dann einen sichtbaren Effekt auf das Endometrium, wenn seine Gegenwart im Zielorgan über einen längeren Zeitraum gewährleistet ist, z. B. durch Erhöhung des Serumspiegels über viele Stunden mit Hilfe geeigneter Applikationsformen (Depot, mehrmalige Einnahme täglich).

Gestagene

Auch Gestagene können klimakterische Beschwerden bessern und die urinäre Calcium-Kreatinin-Ausscheidung verringern, so daß auch sie möglicherweise die Entstehung einer Osteoporose verzögern oder verhindern können. Andererseits dürfen ihre Wirkungen auf die Lipoproteine nicht außer acht gelassen werden, da die Gestagene vom Nortestosterontyp einen ungünstigen Einfluß auf die Zusammensetzung der Lipidfraktionen ausüben können.

Von besonderer Bedeutung ist der *antiöstrogene Effekt der Gestagene* am Endometrium, der bei einer Östrogensubstitution eine Hyperplasie verhindert. Aus diesem Grunde wird heute die zyklische Gabe von Gestagenen zusätzlich zur Östrogenbehandlung empfohlen.

Die Absorption der Gestagene erfolgt so schnell, daß sie schon nach 30 Minuten im Serum meßbar sind. Dem steilen Anstieg folgt aber auch ein relativ schneller Abfall der Serumkonzentration, wobei große individuelle Unterschiede bestehen (102). Nach oraler Einnahme von 10 mg Medroxyprogesteronacetat steigt der Serumspiegel des Gestagens innerhalb von 1 bis 2 Stunden auf ein Maximum von 3,4 bis 4,4 ng/ml an (Abb. **22**). Nach 12 Stunden sind es noch 1 ng/ml, nach 24 Stunden noch 0,3 bis 0,6 ng/ml (102). Nach oraler Gabe von 75 µg Norgestrel findet man den höchsten Serumspiegel von etwa 2 ng/ml nach ungefähr 1 Stunde, der dann innerhalb von 24 Stunden auf 0,2 bis 0,4 ng/ml abfällt (102) (Abb. **22**). Bei gleichzeitiger Einnahme von höher dosierten Östrogenen kann der Serumspiegel der Gestagene noch erheblich höher liegen, da durch die östrogenbedingte Stimulierung der SHBG-Produktion die Halbwertszeit der Gestagene verlängert wird, beim Norgestrel z. B. von 5 auf 10,5 Stunden. Der Serumspiegel der eingenommenen Östrogene wird dagegen durch synthetische Gestagene nicht beeinflußt (217). Nach oraler Applikation von 350 µg Norethisteron findet man nach 1 bis 1,5 Stunden einen Serumgipfel von 3,5 bis 5,7 ng/ml (Abb. **22**) (102).

Die Metabolisierung der synthetischen Gestagene erfolgt in erster Linie durch Reduktion der Δ 4-3-Ketogruppe (893); es kommt aber auch relativ rasch zur Bildung von 17β-Sulfaten, wobei Norethisteron doppelt so schnell konjugiert wird wie Levonorgestrel.

Die zyklische Zugabe von Gestagenen zu den Östrogenen kann die Unterdrückung der Gonadotropine verstärken. So führt die Verabreichung von 5 mg Lynestrenol über 10 Tage zu einer Verstärkung der östrogenbedingten FSH-Suppression um weitere 75 % auf weniger als 20 mE/ml, und löst gleichzeitig regelmäßige Entzugsblutungen aus (405).

Die Verwendung von *Progesteron* ist problematisch, da z. B. nach Einnahme einer Kapsel mit 100 mg Progesteron das natürliche Gestagen zwar sehr rasch absorbiert wird, aber

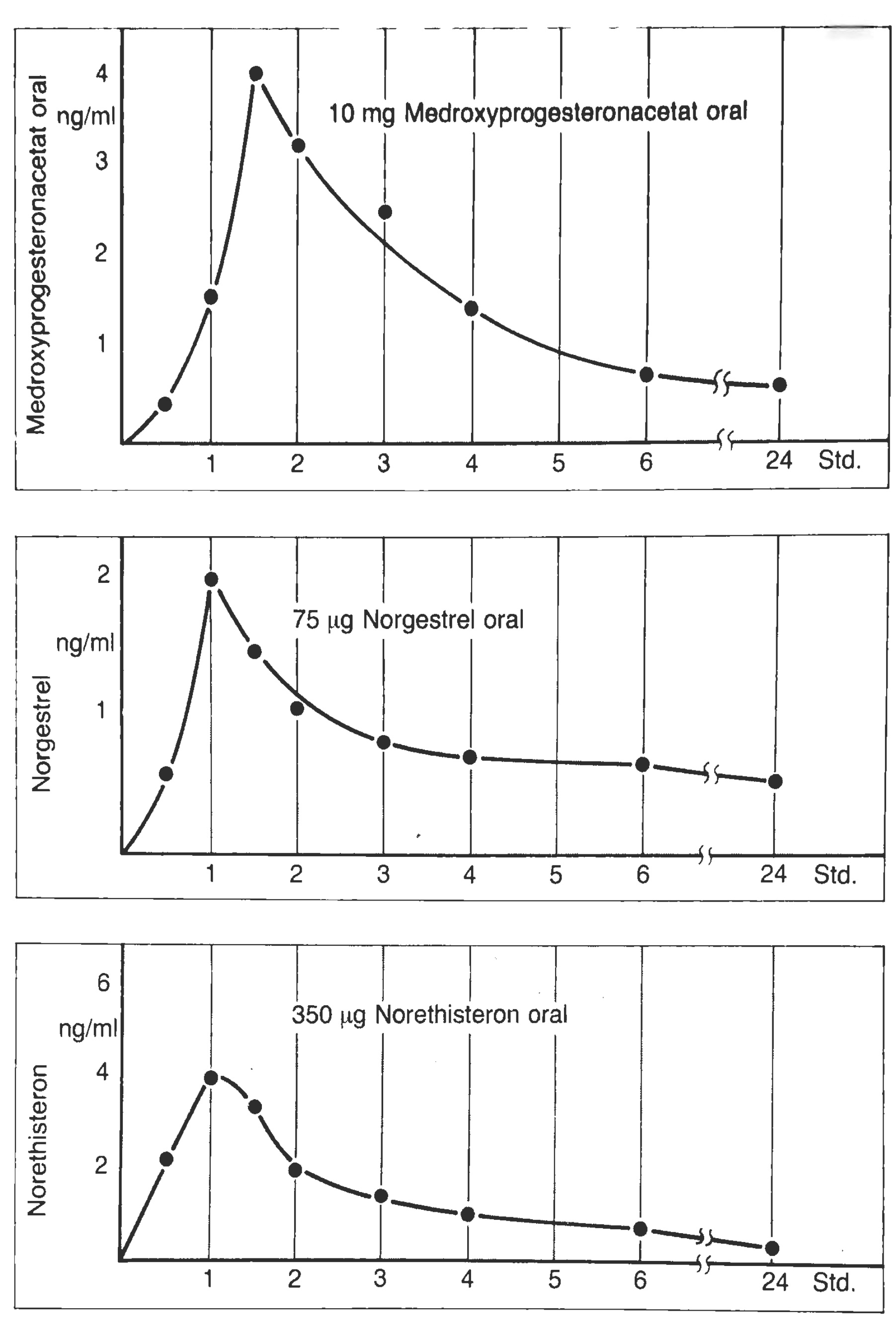


Abb. **22** Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von Medroxyprogesteronacetat, Norgestrel und Norethisteron nach der oralen Einnahme (102).

gleichzeitig einer starken Metabolisierung ausgesetzt ist. Der maximale Serumspiegel von 7 bis 11 ng/ml tritt etwa 4 Stunden nach der Einnahme auf, und nach 8 Stunden findet man noch eine Konzentration von 3,5 ng/ml. Es ist daher fraglich, ob die Wirkung des Präparats ausreichend ist (976).

Wirkungsmechanismus der Gestagene

Ähnlich wie die Östrogene wirken Gestagene durch Bindung an spezifische Rezeptoren, die *Progesteronrezeptoren*, bei denen es durch Komplexbildung ebenfalls zu einer allosterischen Konformationsänderung kommt. Entsprechend der Struktur des Gestagens ist die räumliche Struktur des Komplexes mehr oder weniger gut für die Bindung an die Bindungsstellen im Chromatin geeignet, so daß die Konformationsänderung nicht nur die Stabilität des (vermutlich dimeren) Rezeptorkomplexes, sondern auch dessen Affinität zu den Bindungsstellen im Zellkern und damit auch die Bindungsdauer bzw. die Wirkung bestimmt.

Gestagene haben starke *antagonistische Eigenschaften gegenüber den Wirkungen der Östrogene.* Während letztere grundsätzlich proliferativ wirken, geht von den Gestagenen überwiegend ein differenzierender Effekt aus. Andererseits wirken Gestagene nur in Synergismus mit den Östrogenen. Ihr Effekt kommt nämlich nur in Gegenwart der Östrogene zum Tragen, d. h. es muß eine gewisse Stimulation des Wachstums im Uterus und in der Brust erfolgt sein, bevor die modifizierende, differenzierende Wirkung der Gestagene sichtbar werden kann. Auch auf molekularbiologischer Ebene schaffen die Östrogene die Grundlage für die Wirkung der Gestagene; Östradiol und andere starke Östrogene induzieren nämlich die Synthese der Progesteronrezeptoren.

Der Antagonismus der Gestagene macht sich z. B. in der Hemmung der östrogenabhängigen Proliferation, d. h. der östrogeninduzierten mitotischen Aktivität und damit der DNS-Synthese (984) oder in der Inhibition anderer von Östrogenen abhängiger Prozesse bemerkbar. Letzten Endes beruht die antiöstrogene Wirkung der Gestagene auf einer Reduzierung der Zahl der Typ-II-Bindungsstellen des Östrogenrezeptorkomplexes im Zellkern (578). Diese Bindungsstellen sind für die sogenannten späten Östrogeneffekte, vor allem für die Proliferationsvorgänge und die Synthese der Östrogenrezeptoren verantwortlich. Da auch die Produktion der Progesteronrezeptoren zu den späten Wirkungen der Östrogene im Zellkern zählt, limitieren die Gestagene durch ihren antiöstrogenen Effekt ihre eigene Wirksamkeit. Es gibt noch einen weiteren wichtigen Weg, über den die Gestagene die Wirkung der Östrogene antagonistisch beeinflussen, nämlich durch Induktion östrogenmetabolisierender Enzyme. Insbesondere stimulieren sie die Östradiol-17β-Dehydrogenase und die Östrogensulfotransferase (910, 678, 984). Die unter Progesteroneinfluß stark aktivierte Dehydrogenase wandelt innerhalb der Zelle Östradiol in Östron um, so daß die intrazelluläre Östradiolkonzentration stark abfällt. Zusätzlich verringert sich dadurch die Neusynthese von Östradiolrezeptoren, die von Östradiol selbst stimuliert wird. Östron ist nur ein schwaches Östrogen und aufgrund seiner kurzen Verweildauer im Zellkern praktisch nicht in der Lage, die späten Östrogenwirkungen zu induzieren. Ergänzt wird die Wirkung der Dehydrogenase durch die Aktivität der Östrogensulfotransferase, die Östron zu Östronsulfat konjugiert. Östronsulfat ist biologisch inaktiv und verschwindet schnell aus der Zelle.

Die synthetischen Gestagene, z. B. Norgestrel und Medroxyprogesteronacetat, wirken in ähnlicher Weise antiöstrogen wie Progesteron, indem sie die Östradiol-17β-Dehydrogenase aktivieren und die Zahl der Östrogenrezeptoren reduzieren (910).

Allerdings ist das Gesamtwirkungsspektrum der verschiedenen Gestagene sehr unterschiedlich. Es beschränkt sich nämlich nicht auf die sogenannte Gestagenwirkung und

beeinflußt dadurch ihre klinische Verwendbarkeit. Im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen wäre – wie im Falle der Östrogene das Östradiol oder Östriol – das natürliche Gestagen Progesteron zur Therapie am besten geeignet. Da aber Progesteron bei oraler Einnahme sehr schnell metabolisiert wird, sind die Möglichkeiten seines klinischen Einsatzes, auch bei höherer Dosierung, sehr begrenzt (976). Aus diesem Grund kommen für die Behandlung postmenopausaler Frauen im großen und ganzen nur synthetische Gestagene in Frage, auch wenn in verschiedenen Ländern ***mikronisiertes Progesteron*** zur Verfügung steht.

Man unterscheidet zwei Gruppen von Gestagenen, nämlich die Derivate des Progesterons bzw. 17α-Acetoxyprogesterons und die Abkömmlinge des 19-Nortestosterons (Testosteron, bei dem die C_{19}-Methylgruppe fehlt). Zu den Derivaten des Progesterons gehören Medroxyprogesteronacetat, Chlormadinonacetat, Megestrolacetat, Medrogeston und Dydrogesteron, zu denen des 19-Nortestosterons zählen Norethisteron, Norethisteronacetat, Norgestrel und Desogestrel (s. Abb. **12**).

Während die Progesteronderivate gewisse glukokortikoide Wirkungen aufweisen, die bei hoher Dosierung klinisch manifest werden können, haben sie keine androgene, sondern zum Teil sehr ausgeprägte antiandrogene Nebenwirkungen. Dagegen haben die Nortestosteronderivate noch gewisse androgene Partialwirkungen, was sich auch in ihrer Bindungsaffinität zum Androgenrezeptor bemerkbar macht (649, 739).

Wie bei den Östrogenen gilt aber auch bei den Gestagenen folgender Zusammenhang zwischen Bindungsaffinität zum Rezeptor und biologischer Wirkung: Alle stark wirksamen Hormone haben eine starke Bindungsaffinität zum jeweiligen Rezeptor. Es gibt aber auch Steroide, bei denen ihre relativ hohe Bindungsaffinität zu einem bestimmten Rezeptor überhaupt nicht mit der biologischen Wirkung übereinstimmt. Beispielsweise hat 4-Hydroxyöstradiol 43 % der Bindungsaffinität des Östradiols zum Östrogenrezeptor, übt aber – wie alle Katecholöstrogene – praktisch keine östrogene Wirkung auf den Uterus aus (584). Medroxyprogesteronacetat bindet mit 52 % der Bindungsaffinität des Testosterons an den Androgenrezeptor, hat aber normalerweise keine androgenen Wirkungen (739). Noch deutlicher wird diese Diskrepanz bei den Antiöstrogenen (Clomiphen) oder Antiandrogenen (Cyproteronacetat), die zwar eine erhebliche Bindungsaffinität zu den betreffenden Rezeptoren besitzen, aber nur sehr schwache oder keine Hormonwirkungen auslösen. Deshalb ist die Rezeptorbindungsaffinität für einen Vergleich der Wirkungsstärken nicht geeignet.

Unter den Nortestosteronderivaten weisen Norgestrel und Norethisteron die stärksten androgenen Partialwirkungen auf (102). Von klinischer Bedeutung ist dies vor allem in Hinblick auf die davon ausgehenden Veränderungen des hepatischen Stoffwechsels. Bei oraler Einnahme werden einige androgenabhängige Serumparameter, wie z. B. verschiedene Bindungsproteine oder die Lipoproteine, teilweise recht stark beeinflußt, da die 17α-Äthinylgruppe eine rasche Inaktivierung der Nortestosteronderivate in der Leber verhindert. Aus diesem Grunde sollte bei der Behandlung postmenopausaler Frauen den Progesteronderivaten der Vorzug gegeben werden. Dabei sollte stets das Spektrum der möglichen Nebenwirkungen im Auge behalten werden (Tab. **10**).

Die gestagene Aktivität in der Tab. **10** bezieht sich auf die Transformation des Endometriums bzw. die ovulationshemmende Wirkung. Weitere Parameter für die gestagene Wirkungsstärke sind die Erhaltung der Schwangerschaft, die Menstruationsverschie-

Tabelle **10** Wirkungsspektrum der Gestagene (tierpharmakologische Befunde) (649, 739).

Gestagen	gestagen	östrogen	androgen anabol	antiöstrogen	antiandrogen	glukokortikoid	antimineralokortikoid
Progesteron	+	–	–	+	+	+	+
Ethynodioldiacetat	+	+	+	+	–	–	–
Norethisteron	+	+	+	+	–	–	–
Norethisteronacetat	+	+	+	+	–	–	–
Lynestrenol	+	+	+	+	–	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	+	–	–	–
Desogestrel	+	–	+	+	–	?	–
Gestoden	+	–	+	+	–	+	+
Norgestimat	+	–	+	+	–	?	?
Medroxy-progesteronacetat	+	–	–	+	±	+	?
Chlormadinonacetat	+	–	–	+	+	+	–
Cyproteronacetat	+	–	–	+	+	+	–
Megestrolacetat	+	–	–	+	+	+	?

bung oder die Glycogeneinlagerung. Die Ergebnisse solcher Untersuchungen sind allerdings uneinheitlich und sehr unterschiedlich, so daß realistische Vergleiche kaum möglich sind. Die stärksten Gestagene dürften aber Norgestrel, Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat sein.

Hinsichtlich der östrogenen Aktivität wirkt Ethynoldioldiacetat am stärksten; verglichen mit Äthinylöstradiol (100 %) besitzt es 0,9 %, Norethisteronacetat 0,4 %, Norethisteron 0,3 % der Östrogenwirkung, während Norgestrel unwirksam ist. Da die östrogene Partialwirkung der Nortestosteronderivate – die Progesteronderivate wirken ausschließlich antiöstrogen – in erster Linie bei oraler Applikationsweise auftritt, kann man vermuten, daß die Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt eine gewisse Rolle spielt. Darauf deuten die relativ hohen Bindungsaffinitäten der Gestagenmetaboliten 3β-Hydroxy-Desogestrel und 3β-Hydroxy-Lynestrenol (= Ethynodiol) zum Östrogenrezeptor hin (s. Tab. **9**).

Die antiöstrogene Wirkung stellt im Zusammenhang mit der zyklischen Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogen-Gestagen-Präparaten die wichtigste Wirkung dar, insbesondere bei langdauernder und hochdosierter Gabe von Östrogenen. Durch die Hemmung der mitogenen Wirkung der Östrogene wird nämlich das Karzinomrisiko deutlich reduziert. Das stärkste Antiöstrogen ist Norgestrel; Norethisteron hat im Vergleich dazu nur 10 % der Wirkung, und die anderen Gestagene sind noch weniger antiöstrogen wirksam.

Endokrine Veränderungen

Menstruationszyklus

Die meisten Frauen sind der Meinung, daß sie einen regelmäßigen Zyklus mit einem Intervall von etwa 28 Tagen haben. Bei vielen findet man jedoch ***erhebliche Schwankungen***, die sich im Rahmen der bekannten biologischen Variationsbreite bewegen. Dies trifft sowohl für das Gesamtkollektiv der Frauen als auch für die einzelne Frau zu, bei der es während ihrer gesamten Menstruationszeit zu altersabhängigen Veränderungen kommt (909).

Meistens sind die ersten Jahre nach der Menarche – ähnlich wie die letzten vor der Menopause – gekennzeichnet von einem ständigen Wechsel zwischen kurzen und langen Zyklen (Abb. **23**). Beide Übergangsperioden ziehen sich häufig über 5 bis 7 Jahre hin. Insgesamt nimmt die mittlere Zykluslänge nach der Menarche allmählich ab und erreicht erst mit dem Alter von 35 Jahren den bekannten Durchschnittswert von 28 Tagen (Tab. **11**).

Auch die Schwankungsbreite der Zyklusintervalle, die in den ersten Jahren nach der Menarche sehr groß ist, nimmt in dem Alter zwischen 20 und 40 Jahren erheblich ab, um danach während der Prämenopause wieder enorm anzusteigen (Abb. **24, 25**) (Tab. **11**).

Die Abnahme der Zykluslänge mit dem Alter beruht in erster Linie auf ***einer Verkürzung der Follikelphase***. Während Frauen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren mit einem „regelmäßigen Zyklus" bei einer mittleren Zykluslänge von 30,0 ± 3,6 Tagen eine Follikelphase von 16,9 ± 3,7 und eine Lutealphase von 12,9 ± 1,8 Tagen aufweisen, verkürzt sich

	Jahre	Zykluslänge (Tage)
Jahre nach der Menarche:	0	36,9 ± 11,3
	2	34,1 ± 8,7
	4	31,9 ± 6,2
	6	30,7 ± 4,5
Alter während des fertilen Lebensabschnitts:	20	30,1 ± 3,9
	25	29,8 ± 3,5
	30	29,3 ± 3,2
	35	28,2 ± 2,7
	40	27,3 ± 2,8
Jahre vor der Menopause:	−8	26,5 ± 3,1
	−6	26,9 ± 4,4
	−4	30,0 ± 8,2
	−2	43,5 ± 19,5
	0	57,1 ± 35,5

Tabelle **11** Abhängigkeit der Zykluslänge vom Lebensalter (Mittelwert ± Standardabweichung) (909).

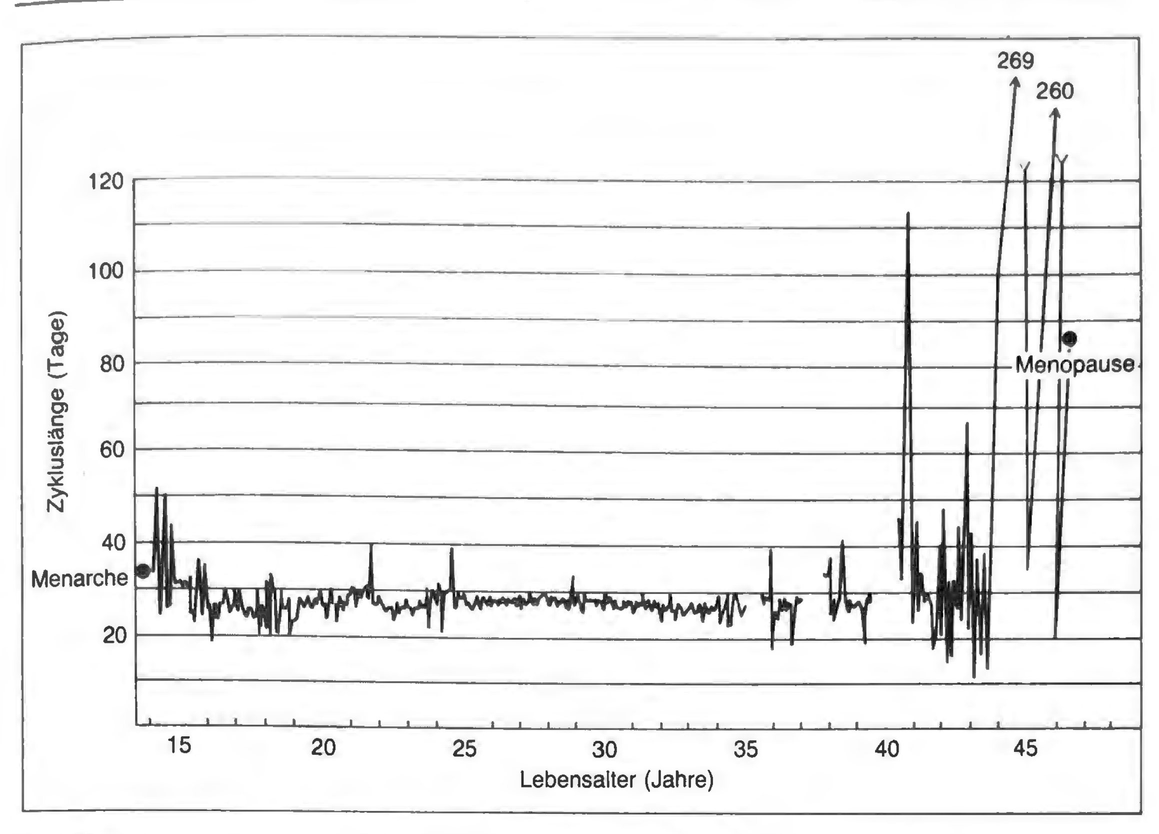


Abb. **23** Vollständige Menstruationsgeschichte einer Frau von der Menarche bis zur Menopause (909, 908).

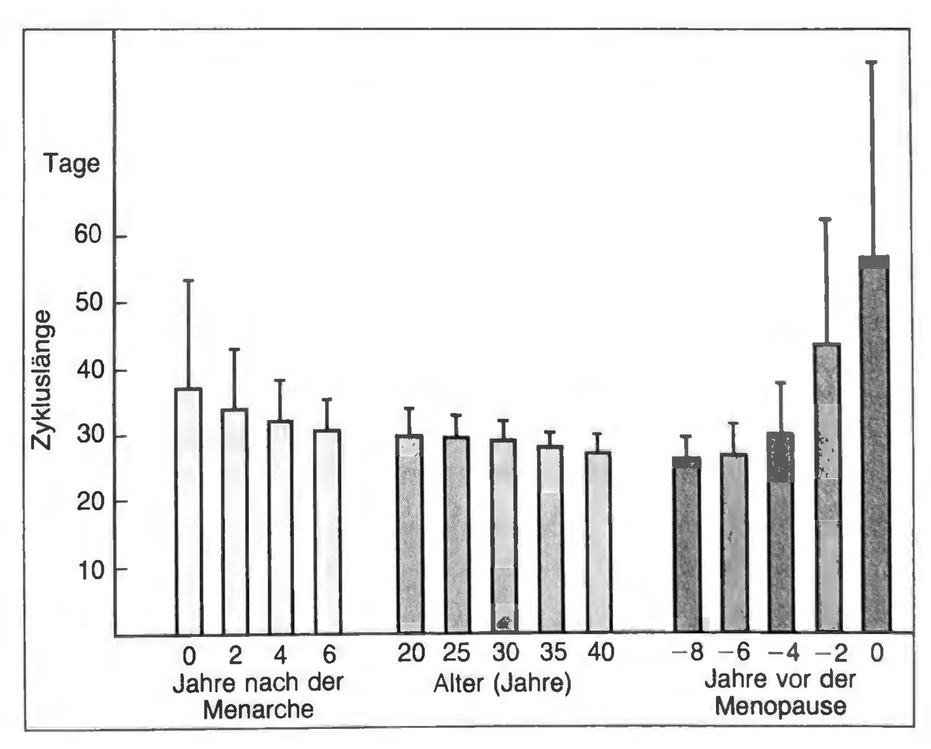


Abb. **24** Veränderungen der durchschnittlichen Zykluslänge in den Jahren nach der Menarche, während des fertilen Lebensabschnittes und vor der Menopause (909).

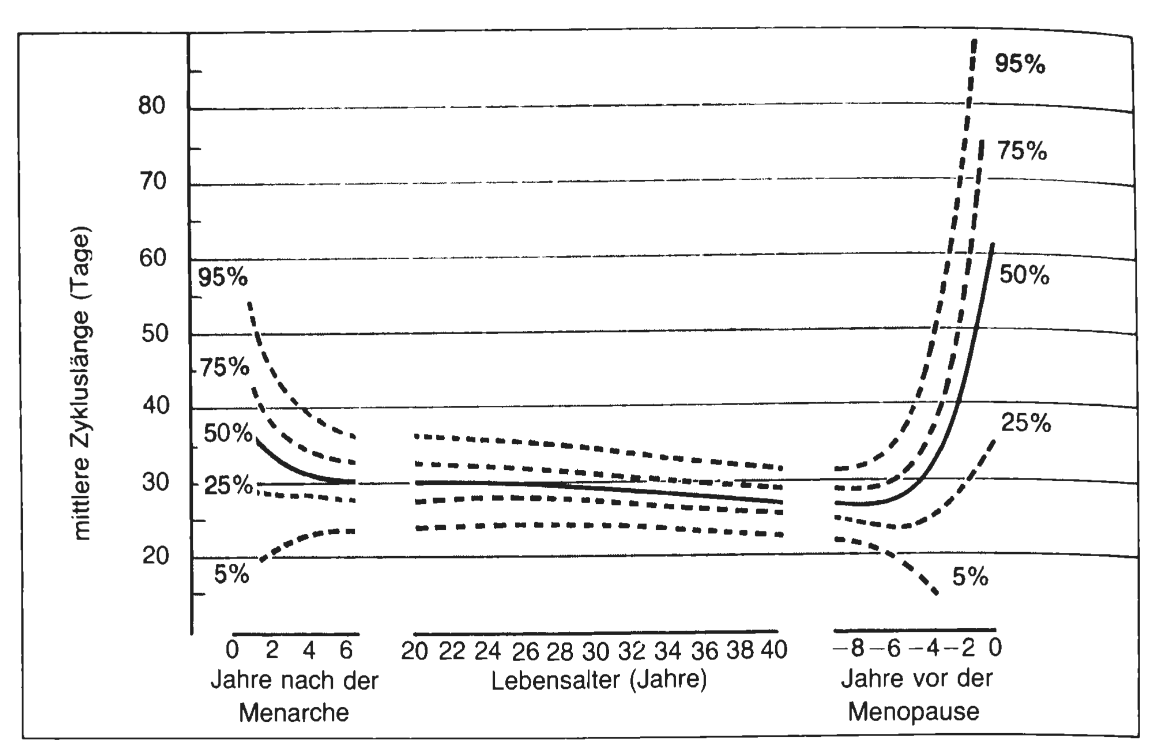


Abb. **25** Verteilungskurven der mittleren Zykluslänge (Perzentile) in der Postmenarche, dem fertilen Lebensabschnitt und der Prämenopause (909).

bei 41jährigen Frauen mit einem regelmäßigen Zyklus von 25,4 ± 2,3 Tagen die Follikelphase auf 10,4 ± 2,9 Tage. Dagegen bleibt die Lutealphase mit 15,0 ± 0,9 relativ konstant (834). Bei Frauen zwischen 46 und 51 Jahren, die noch regelmäßig menstruieren, beträgt die Follikelphase nur noch 8,2 ± 2,8 Tage (Zykluslänge 23,2 ± 2,9), während die Lutealphase mit 15,9 ± 1,3 Tagen praktisch unverändert ist.

Dies bedeutet umgekehrt, daß ein verlängerter Zyklus meist mit einer längeren Follikelphase verbunden ist (487, 834). Wirklich regelmäßige Zyklen sind äußerst selten, selbst wenn man sich nur auf einen Beobachtungsraum von nur einem einzigen Jahr beschränkt; sie dürften nur bei etwa 1 % der Frauen auftreten (909).

Aus dem Beispiel der kompletten Menstruationsgeschichte einer einzelnen Frau wird sichtbar, wie sehr die Zykluslänge zwischen der Menarche und der Menopause variiert (909) (Abb. **23**). Man erkennt deutlich die starken Schwankungen nach der Menarche, die Periode relativ regelmäßiger Zyklen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und anschließend die Zunahme der Abweichungen, die in der Prämenopause zu enormen Schwankungen in den Menstruationsintervallen führt (909).

Am besten werden diese Befunde mit dem Ausspruch FRAENKELS illustriert: „Das einzig Regelmäßige am Menstruationszyklus ist seine Unregelmäßigkeit" (482).

Prämenopause

Bis zum Alter von etwa 40 Jahren entspricht das zyklische Muster der Sexualhormone dem eines normalen fertilen Zyklus. Danach beginnt das Stadium der *Prämenopause,* das sich zwar noch durch regelmäßige Zyklen auszeichnet, bei dem aber schon Veränderungen im Verlauf der Hormonsekretion sichtbar werden.

Auch wenn der FSH-Spiegel der frühen Follikelphase bereits in der Altersgruppe zwischen 34 und 39 Jahren zunimmt, *wird dieser Anstieg erst nach Erreichen des 40. Lebensjahres signifikant.* Zwischen 45 und 50 Jahren erreicht das FSH dann schon recht hohe Werte, die aber noch eindeutig unterhalb des postmenopausalen Bereiches liegen (487, 750) (Abb. **26** und **28**).

Dieser allmähliche Anstieg des FSH über viele Jahre der fertilen Lebensspanne hinweg dürfte für die Beschleunigung der Follikelreifung und damit für die stetige Verkürzung der Follikelphase verantwortlich sein.

In der Prämenopause sind die Östradiolspiegel trotz stattfindender Ovulationen niedriger als bei jüngeren Frauen, insbesondere in der präovulatorischen und in der Lutealphase (487, 834). Wichtig ist, daß das während der frühen Follikelphase deutlich erhöhte FSH mit dem Ansteigen der Östrogene in der späten Follikelphase wieder abfällt. Dies bedeutet, daß der Feedback-Regelkreis zur Steuerung der Follikelreifung noch intakt ist. Während der Ovulations- und Lutealphase ist FSH ebenfalls höher als bei jüngeren Frauen, während LH einen normalen Verlauf zeigt (487). Treten bei Frauen in der Prämenopause vasomotorische Symptome auf (s. S. 157), dann sind insbesondere in der Follikelphase die Östradiolspiegel meist signifikant erniedrigt und das Serum-FSH sogar bis auf postmenopausale Werte erhöht (143). Umgekehrt sind bei Raucherinnen die

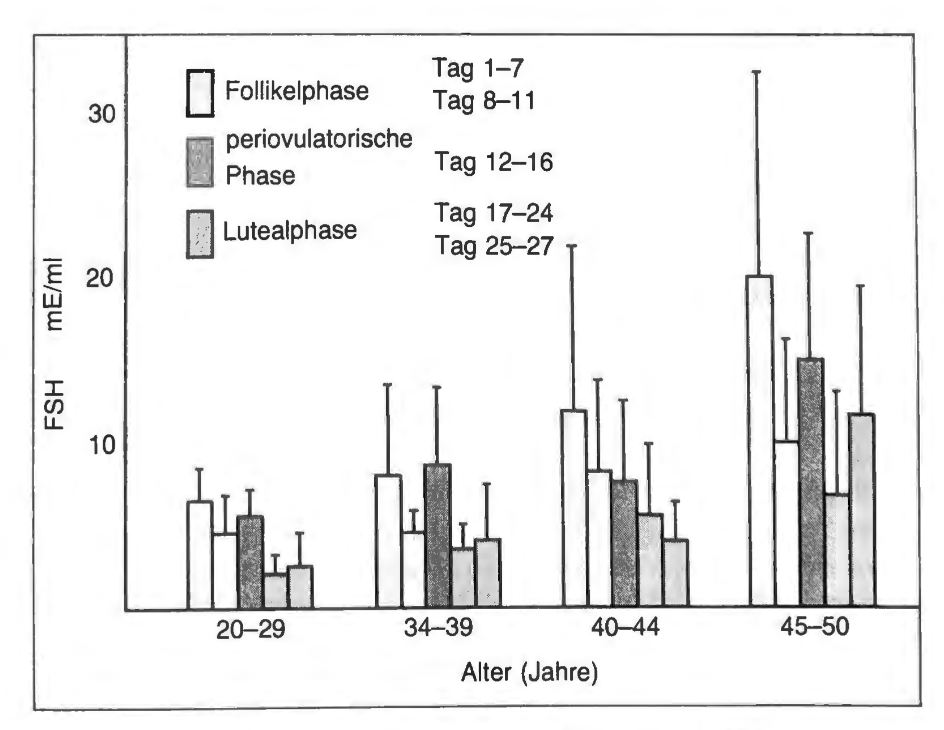


Abb. **26** Serumkonzentrationen von FSH während verschiedener Zyklusphasen bei Frauen unterschiedlicher Altersgruppen (750).

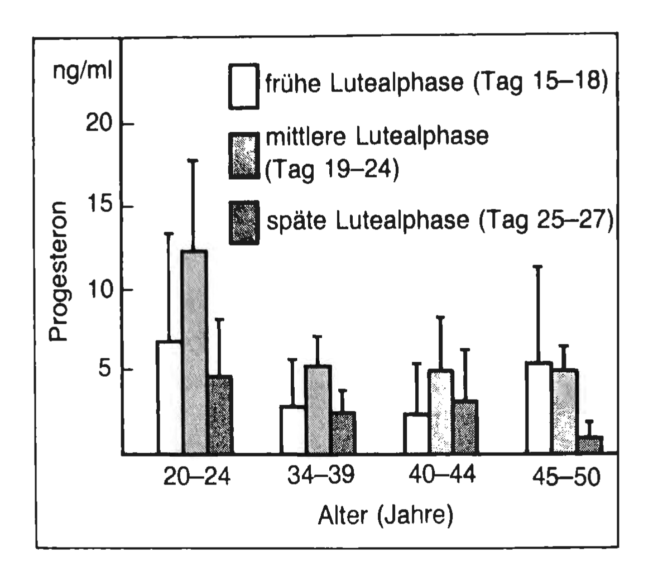


Abb. **27** Serumkonzentrationen von Progesteron während der Lutealphase bei Frauen verschiedener Altersgruppen (750).

Östrogenspiegel nur in der Lutealphase signifikant niedriger als bei Nichtraucherinnen, wobei das Körpergewicht keine Rolle spielt (563).

Da das FSH normalerweise empfindlicher auf eine Suppression durch Östrogene reagiert als LH, dürfte der FSH-Anstieg nicht von der verminderten Östrogenproduktion ausgehen, sondern vielmehr von dem Abfall anderer ovarieller Faktoren, wie z. B. des Inhibins, welches in den reifenden Follikeln entsteht und die FSH-Sekretion selektiv hemmt. Deshalb nimmt man an, *daß der Anstieg des FSH mit dem Rückgang der Zahl funktioneller Follikel zusammenhängt,* der seinerseits eine Folge der starken Abnahme der im Ovar vorhandenen Primärfollikel darstellt (s. S. 137).

Etwa ab dem Alter von 34 Jahren beginnt auch die Funktion des Corpus luteum allmählich nachzulassen (Abb. **27**), wobei vermutlich die Abnahme der Größe des Gelbkörpers bzw. der Zahl der Lutealzellen eine Rolle spielt. Dies dürfte auch die wesentliche Ursache für den schnellen Rückgang der Fertilität nach dem 30. Lebensjahr sein. Dementsprechend tritt auch der sogenannte Lutealphasendefekt bei Frauen über 35 Jahren mit steigendem Alter immer häufiger auf (750, 968).

Perimenopause (Klimakterium)

Wenn sich eine Frau der Menopause nähert, so werden ihre bisher regelmäßigen Zyklen oft recht plötzlich unregelmäßig. Damit beginnt eine Übergangsphase, die *Perimenopause* bzw. das Klimakterium, die ihren Abschluß in der letzten Menstruationsblutung, der Menopause findet. Die Perimenopause, die häufig von den sogenannten klimakterischen Beschwerden (s. S. 149) geprägt ist, beginnt etwa mit dem Alter von 45 Jahren und kann sowohl von kurzer Dauer sein als auch mehrere Jahre andauern. Mit Erreichen des Alters von 50 Jahren befindet sich etwa die Hälfte der Frauen in den westlichen Industrienationen im Stadium der Postmenopause (s. Abb. **29**).

In der Perimenopause kommt es häufig zu langen Zyklen mit verlängerter Follikelphase und ausgeprägten Lutealphasendefekten, die man an den kurzen Lutealphasen und den relativ niedrigen Progesteronspiegeln erkennt (619, 487, 834). Gelegentlich wird die

Menstruation auch nur durch einen Abfall der Östradiolsekretion ohne Lutealphase ausgelöst.

Es findet also in dieser Übergangsphase ein unregelmäßiger Wechsel zwischen verlängerten und sehr kurzen, ovulatorischen und anovulatorischen Menstruationszyklen sowie zwischen solchen mit normaler Lutealphase und mit Lutealphasendefekt statt. Dementsprechend lassen sich während des Klimakteriums keine allgemein gültigen Hormonmuster erkennen; vielmehr treten große individuelle Schwankungen auf. Einmal findet man Hormonspiegel wie bei jungen, ovulierenden Frauen, kurze Zeit später Werte wie bei älteren, postmenopausalen Frauen. Es kommt zu sporadischen Anstiegen des FSH bei niedrigem LH, die aber selten länger als eine Woche andauern, aber auch zu Anstiegen des LH bei niedrigem FSH, die jedoch mehrere Wochen anhalten können (619). Die Zeitdauer dieser – unvorhersehbaren – Episoden, deren Frequenz mit dem Näherkommen der Menopause zunimmt, variiert ebenso wie die gesamte klimakterische Übergangsphase. Wenn die Menopause früh eintritt, ist die Perimenopause meist relativ kurz. Je später die Menopause stattfindet, um so länger ist die Zeit des Klimakteriums (487). Dabei nimmt insgesamt die Zykluslänge zu.

In Abb. 28 ist der typische Hormonverlauf der perimenopausalen Übergangsphase einer 48jährigen Frau dargestellt. Gegen Ende der Prämenopause sind die Zyklen noch einigermaßen normal, obwohl sie im Vergleich zum Normalzyklus einer 30jährigen Frau

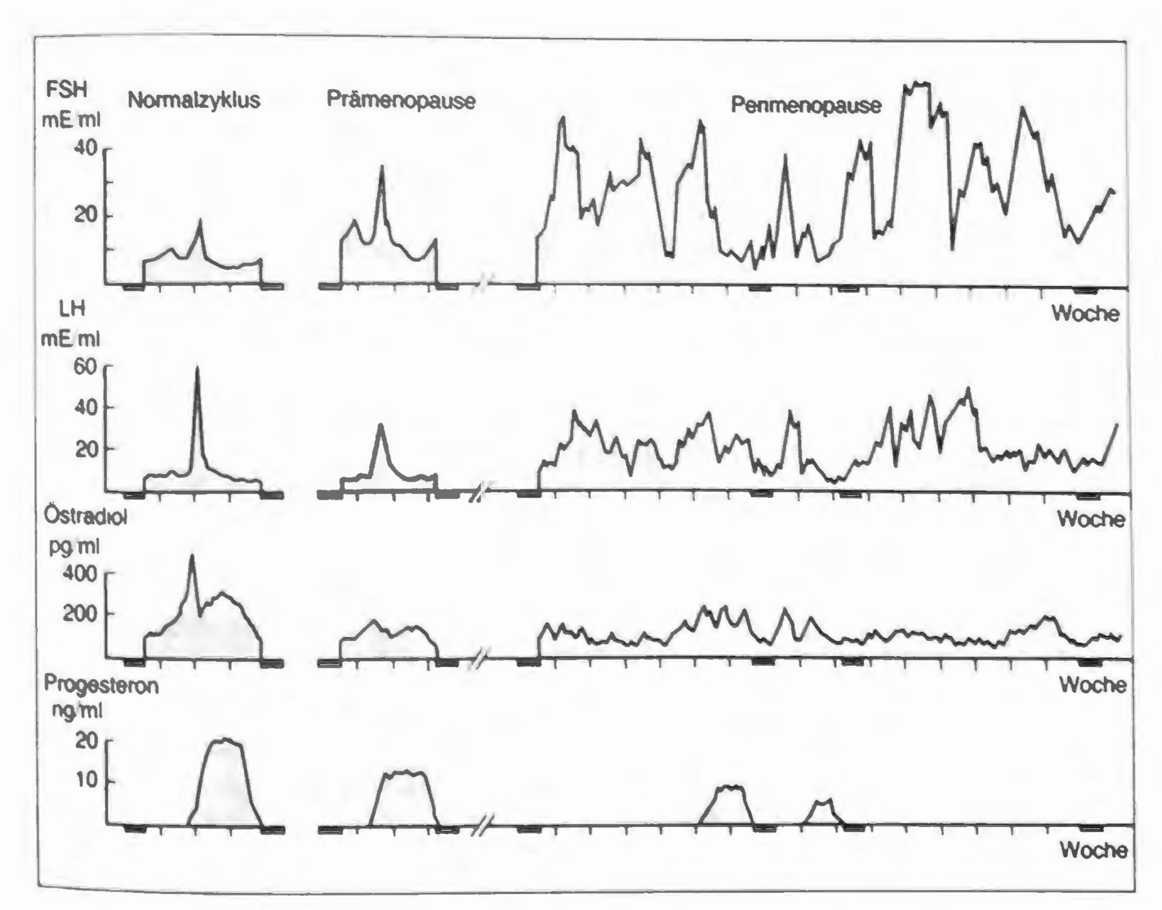


Abb. **28** Beispiel eines typischen Verlaufs der Serumkonzentrationen von FSH, LH, Östradiol und Progesteron während der perimenopausalen Übergangsphase im Vergleich zu einem normalen ovulatorischen bzw. zu einem verkürzten Zyklus in der Prämenopause (487).

kürzer sind und höhere FSH- sowie niedrigere Östradiol- und Progesteronspiegel aufweisen. Kurze Zeit später kommt es zum ersten Mal zu einem ungewöhnlich langen Zyklusintervall, wobei LH und FSH in den postmenopausalen Bereich ansteigen. Zwischen der letzten Menstruation und der verspätet stattfindenden Ovulation liegen 45 Tage. Die Östradiolsekretion ist nur unwesentlich verringert, die Lutealphase ist jedoch insuffizient. Dies wiederholt sich mehr oder weniger in den folgenden Zyklen, unterbrochen von sehr kurzen Zyklen. Die wechselnden Östradiolspiegel stehen in keiner Beziehung zu den wechselnden LH- oder FSH-Spiegeln. Stark ansteigende Gonadotropinspiegel lösen zwar immer wieder die Reifung eines oder mehrerer Follikel aus, die meist eine begrenzte Östradiolproduktion zustande bringen, aber häufig nicht mehr das Stadium der Sprungreife erreichen. Kommt es trotzdem zur Ovulation, so ist meist das Corpus luteum unterwertig. Dies hängt damit zusammen, daß die Zahl der Granulosazellen in den reifenden Follikeln geringer ist als bei jungen Frauen, und daß die Sensitivität dieser Zellen gegenüber FSH in der Perimenopause abnimmt.

Trotzdem tritt während der Perimenopause im allgemeinen kein Östrogendefizit auf; gelegentlich kommt es sogar zu sehr hohen Östrogenspiegeln, die zu dysfunktionellen Blutungen führen können (s. S. 207). Bei manchen dieser anovulatorischen Zyklen findet auch ohne vorherige Ovulation die Bildung eines Corpus luteum (Luteinisierung) mit allerdings unterwertiger Progesteronsekretion statt (487).

Die unregelmäßigen, teils insuffizienten oder anovulatorischen Zyklen der Perimenopause dokumentieren die gravierende Abnahme der Zahl der noch vorhandenen Follikel, wobei der relative Anteil der wachsenden Tertiärfollikel zunimmt (84). Die Störung der Feedback-Regulation der Gonadotropine bzw. das Entgleisen des hypothalamo-hypophysär-ovariellen Regelkreises macht sich einerseits in der zunehmenden Beeinträchtigung der Follikelreifung (anovulatorische Zyklen, Lutealphasendefekt), andererseits in dem Auftreten bilateraler Ovulationen, in der steigenden Zahl von dizygotischen Zwillingen bei Schwangerschaften während der Perimenopause sowie in der Entwicklung multipler Follikelzysten – oft gleichzeitig in beiden Ovarien – bemerkbar (927, 286).

Da die sporadischen Anstiege des LH oder FSH sehr schnell erfolgen, während sie bei jungen Frauen nach bilateraler Ovarektomie längere Zeit in Anspruch nehmen, können altersabhängige Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich nicht ausgeschlossen werden. Die Reaktionsfähigkeit gegenüber dem negativen Feedback-Effekt der Östrogene scheint nämlich in der Perimenopause nachzulassen, da die Gonadotropine häufig erhöht bleiben, auch wenn die Östrogene ansteigen. Andererseits zeigt Prolaktin während der Perimenopause keine altersabhängigen Veränderungen.

Die Dauer der Perimenopause ist, wie bereits erwähnt, sehr unterschiedlich und kann sich über mehrere Jahre erstrecken. Bei 60% der Frauen kommt es nach dem ersten starken Gonadotropinanstieg noch zu Ovulationen, und zwar bis zu 2,5 Jahre (im Durchschnitt 0,5 Jahre) nach dem Beginn der unregelmäßigen Zyklen. Für die Diagnose der Postmenopause bedeutet dies, daß auch bei hohen FSH- und LH-Spiegeln noch Ovulationen stattfinden können, d. h., *daß ein einzelner FSH- oder LH-Befund im postmenopausalen Bereich keinen Beweis für die Menopause darstellt* (619).

Menopause

Als *Menopause* bezeichnet man die letzte Menstruationsblutung. Die Kenntnis über das Eintreten der Menopause ist für die Frau von besonderem Interesse, vor allem deswegen, weil danach keine Schwangerschaft mehr möglich ist und sich deshalb kontrazeptive Maßnahmen erübrigen.

Ein prospektives Erkennen der Menopause ist unmöglich. Auch wenn die Frequenz der sporadischen Anstiege der FSH- und LH-Spiegel immer mehr zunimmt, je näher die Menopause kommt, und in den letzten Monaten vor der Menopause meistens lange Zyklen mit mehr als 50 Tagen Dauer auftreten, so läßt sich die Menopause doch nur retrospektiv festlegen. Manchmal ist sogar der letzte Zyklus, der mit der Menopause endet, ovulatorisch (620), wobei aber die Östrogenspiegel keinen zyklischen Verlauf erkennen lassen und die Progesteronwerte einer Corpus-luteum-Insuffizienz entsprechen. Allerdings liegen FSH und LH bereits deutlich im postmenopausalen Bereich.

Es gibt aber auch Ausnahmen, bei denen die letzte Menstruation im Anschluß an regelmäßige Zyklen ohne Vorwarnung eintritt (619).

In den ersten Monaten nach der Menopause ist die einzige sichere hormonale Veränderung das Ausbleiben des Corpus luteum. Die Östrogene unterscheiden sich in den meisten Fällen noch nicht von den Werten der Perimenopause, da es aufgrund einer gelegentlich stattfindenden Follikelentwicklung noch für viele Wochen zu einer erheblichen Östrogenproduktion kommen kann (620). Auch FSH und LH erreichen oft erst 4 bis 5 Monate nach der Menopause endgültig den für die Postmenopause hohen Wert. Demnach stellt die Menopause nicht den Schlußpunkt eines festgelegten Regressionsprozesses dar; vielmehr hören während der Übergangsphase die Menstruationen plötzlich auf. Möglicherweise spielen dabei auch Alterungsprozesse im Uterus eine Rolle, da es trotz gelegentlicher Östrogengipfel nicht mehr zu Blutungen kommt.

Menopausealter

Es wurde vermutet, daß sich das *Menopausealter* seit dem Altertum bis heute um etwa 10 Jahre nach oben verschoben hat. Dies wird inzwischen angezweifelt, denn es gibt Hinweise darauf, daß schon die Frauen des klassischen Roms im Durchschnitt mit etwa 50 Jahren in das Stadium der Postmenopause kamen (276).

Heute tritt die letzte Menstruationsblutung bei den meisten Frauen zwischen dem 48. und 53. Lebensjahr ein (69) (Abb. **29**). *Das Durchschnittsalter beträgt in den westlichen Industrienationen 50 Jahre* (69, 796), und zwar haben 25 % der Frauen mit 48 Jahren, 50 % mit 50 Jahren und 80 % mit 52 Jahren die Postmenopause erreicht (Abb. **29**).

In der Bundesrepublik Deutschland befinden sich zur Zeit etwa 28 % der erwachsenen weiblichen Bevölkerung im Alter von 45 bis 65 Jahren, dies entspricht einer Zahl von ca. 8 Millionen Frauen (960). Der Anteil der Frauen im Alter zwischen 45 und 54 Jahren an der Weltbevölkerung beträgt 5 % (76).

Da die Lebenserwartung in den letzten 300 Jahren von ca. 56 Jahren auf ca. 76 Jahre (1973 – 74) angestiegen ist, liegen zum Zeitpunkt der Menopause noch etwa 20 Lebensjahre vor der Frau (960).

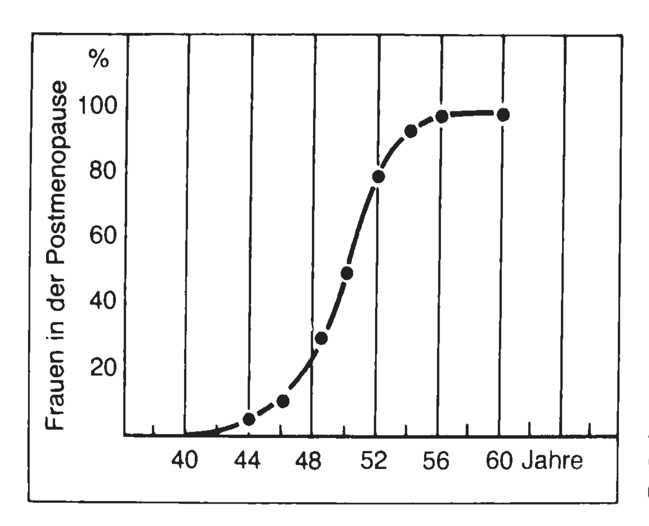


Abb. **29** Altersabhängige Zunahme der Frauen, die sich in der Postmenopause befinden (69).

Bei 5 % tritt die Menopause schon vor dem 40. Lebensjahr und bei einem gleichen Prozentsatz erst nach dem 58. Lebensjahr ein (76).

Das *Alter bei der Menopause* wird von einer Reihe von Faktoren beeinflußt. Es gibt nämlich erhebliche genetische und regionale Unterschiede. Beispielsweise kommen Angelsachsen, Mitteleuropäer und Skandinavier etwa 1 Jahr später in die Postmenopause als Südländer oder Orientalen (276). Das Klima scheint dabei keine Rolle zu spielen. Auch die Höhenlage wirkt sich aus, denn Frauen in Indien oder Chile, die in etwa 3000 m Höhe leben, erreichen die Postmenopause 1 Jahr später als Frauen im Bereich von 2000 m. Erbfaktoren dürften den Zeitpunkt der Menopause beeinflussen, denn es gibt Familien, bei denen eine frühere oder spätere Menopause von der Mutter auf die Tochter vererbt zu werden scheint. Ähnlich ist dies auch bei dem Menarchenalter. *Im allgemeinen besteht jedoch kein Zusammenhang zwischen Menarchenalter und Menopausealter* (276). Dafür spielt der Gesundheitszustand eine Rolle. Verschiedene Erkrankungen wie kardiovaskuläre Krankheiten, Tuberkulose, Typhus, Syphilis, Hernien, Ovarial- und Vulvakarzinom werden mit einer früher eintretenden Menopause in Verbindung gebracht, während Frauen mit Adipositas, Diabetes, Uterus myomatosus, Polypen, Fibroiden, Korpus-, Brust- und Zervikalkarzinom die Postmenopause etwas später erreichen sollen (796, 276). Rauchen dürfte das Eintreten der Menopause beschleunigen (438, 199).

Inwieweit die Epiphysenfunktion bzw. der Einfluß des Lichts auf die Melatoninproduktion das Menopausealter beeinflußt, ist noch ungeklärt. Es gibt gewisse Hinweise darauf, daß blinde Frauen um so später in die Postmenopause kommen, je früher der Verlust des Augenlichts erfolgte. Möglicherweise handelt es sich dabei aber eher um einen Effekt auf das Altern an sich als auf die Fertilität (517).

Die Angaben über den Einfluß des sozioökonomischem Status und der Zahl der Schwangerschaften auf das Alter bei der Menopause sind nicht einheitlich. Ein gehobener Status scheint, wohl aufgrund besserer Ernährung, Erziehung und Gesundheit, dazu zu führen, daß die Menopause 2 bis 3 Jahre später eintritt als bei Frauen aus einem niedrigeren sozioökonomischen Stratum (252). Nach Beobachtungen anderer Untersucher trifft diese Korrelation nicht zu, und es soll auch ohne Bedeutung sein, ob eine Frau in einem städtischen oder ländlichen Milieu lebt (276). Das Menarchenalter hat keinen Einfluß, und ob die Zahl der Schwangerschaften oder eine Laktationszeit das Menopau-

Tabelle **12.** Zusammenhang zwischen Rauchgewohnheiten und Anteil der Frauen in der Postmenopause (Alter zwischen 48 und 51 Jahren)

Rauchgewohnheiten	Gesamtzahl N	davon in der Postmenopause n	%
Nichtraucher	962	304	(31,5 %)
leichte Raucher (< 14 Zigaretten/Tag)	769	332	(43,2 %)
starke Raucher (> 14 Zigaretten/Tag)	395	175	(44,3 %)

sealter beeinflussen, ist fraglich (62). Möglicherweise beschleunigen Aborte das Eintreten der Menopause; allerdings liegen zu diesem Zeitpunkt völlig entgegengesetzte Angaben vor. Bei einem dieser Vergleiche fand man, daß Nulliparae 2 bis 3 Jahre später als Multiparae ihre letzte Periode durchmachen (252). Der Eintritt der Menopause scheint durch Rauchgewohnheiten beschleunigt zu werden, *denn zwischen dem Nikotinabusus und dem Zeitpunkt der Menopause wurde eine signifikante Korrelation gefunden* (Tab. **12**) (28, 438, 199). Die Ursachen dieses Phänomens sind unbekannt; möglicherweise gehen sie von einer direkten toxischen Wirkung des Nikotins auf das Ovar aus.

Insgesamt sollte man jedoch bei der Bewertung solcher statistischer Zusammenhänge sehr vorsichtig sein; die Fehlermöglichkeiten (Abweichungen bei verschiedenen Variablen zwischen den miteinander verglichenen Kollektiven) sind bekanntermaßen sehr groß.

Es gibt keinen Hinweis darauf, daß die Einnahme von Ovulationshemmern den Zeitpunkt der Menopause verschiebt. Allerdings kann durch die hormonale Kontrazeption der Übergang in die Postmenopause verdeckt werden (276). Das gleiche gilt auch für eine Substitutionstherapie in der Prämenopause bzw. in der Perimenopause, insbesondere bei der Einnahme zyklischer Östrogen-Gestagen-Präparate.

Ursache der Menopause

Die Frage nach dem eigentlichen Grund der letzten Menstruation ist nicht leicht zu beantworten. Es besteht zwar kaum noch ein Zweifel daran, daß das allmähliche Erlöschen der ovariellen Funktionen während der Perimenopause mit der starken Abnahme der Primärfollikel und der wachsenden Follikel zusammenhängt. Trotzdem sind auch im postmenopausalen Ovar noch – wenn auch in geringer Zahl – normal aussehende Primordialfollikel mit normal erscheinender Eizelle vorhanden (84, 179), die allerdings nicht mehr zur Entwicklung kommen.

Im Gegensatz zum Mann, bei dem auch im Alter die Spermatogenese erhalten bleibt, werden bei der Frau nach der Geburt keine neuen Eizellen mehr gebildet. Vielmehr ist bei der Geburt des Mädchens die Oogenese bis zum Stadium der Prophase der ersten Reifungsteilung abgeschlossen, und es beginnt bereits jetzt der Alterungsprozeß, der in der Menopause seinen Abschluß findet. Die Zahl der Primordial- oder Primärfollikel, die bei der Geburt bei etwa einer halben Million liegt, nimmt nun ständig ab. Von 160 000 im Alter zwischen 16 und 25 Jahren verringert sie sich auf 60 000 bei der Altersgruppe

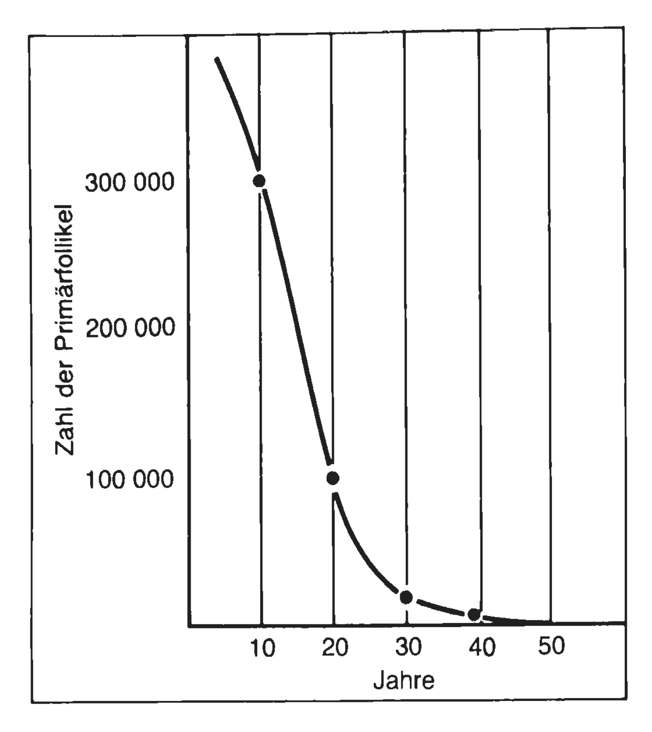


Abb. **30** Abnahme der Gesamtzahl der in beiden Ovarien vorhandenen Primärfollikel mit dem Alter (84, 993).

zwischen 26 und 35 Jahren und sinkt bei Frauen von über 45 Jahren auf etwa 1000 (84, 993) (Abb. **30**). Dies ist der Zeitpunkt, *an dem bei den meisten Frauen die Perimenopause beginnt*. Auch die Zahl der wachsenden Follikel nimmt mit steigendem Alter ab, jedoch weitaus langsamer, so daß der relative Anteil der wachsenden Follikel zunimmt. Schließlich – etwa im Alter von 45 Jahren – übertrifft die Zahl der wachsenden Follikel die der Primärfollikel (993). Es gibt zwar keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und der sehr variablen Zahl der Graafschen Follikel, doch ist ihre Zahl im Alter von 24 Jahren am größten und nimmt danach ständig ab; bei Frauen über 45 Jahren ist ihre Zahl sehr gering (84, 993).

Es ist nicht geklärt, warum die restlichen Primärfollikel nach der Menopause nicht mehr wachsen und warum es in der Perimenopause häufig zur Entwicklung von Follikeln, nicht aber zur Ovulation kommt. Möglicherweise wird das Ovar durch hohe Gonadotropinspiegel zunehmend insensitiv gegenüber LH und FSH (Rezeptormangel?), denn in der Perimenopause kommt es meist dann zu einer verzögerten Follikelreifung und Beeinträchtigung der Corpus-luteum-Funktion, wenn die Gonadotropine über längere Zeit erhöht waren. Im übrigen ist fraglich, ob die während der fertilen Lebenszeit der Frau ständig stattfindende langsame Entwicklung der Primär- zu den Sekundärfollikeln überhaupt von den Gonadotropinen gesteuert wird.

Der Anstieg der Gonadotropine und die erhebliche Zunahme des Verhältnisses FSH : LH in der Perimenopause dürfte allerdings weitgehend mit der Abnahme der Zahl reifender Follikel und damit des Östrogenspiegels sowie dem Abfall des von den reifenden Follikeln produzierten Inhibins zusammenhängen, welches selektiv die FSH-Produktion hemmt. Vermutlich kommt es im Bereich der hypothalamo-hypophysären Achse auch noch zu einer Abnahme der Sensitivität gegenüber den Feedback-Effekten der Sexualsteroide. Denn es sind zur Unterdrückung der Gonadotropine auf prämenopausale Werte während der Postmenopause sehr hohe Östrogendosen erforderlich.

Eine ähnliche Veränderung der Sensitivität des Hypothalamus gegenüber der negativen Feedback-Regulation durch die Sexualsteroide wird auch für die Auslösung der Pubertät angenommen.

Als unmittelbare Folge des Östrogenmangels steigt der LH-RH-Gehalt im Hypothalamus nach der Menopause oder nach bilateraler Ovarektomie deutlich an (684).

Möglicherweise ist die Ursache der Menopause in Veränderungen der biologischen Aktivität der Gonadotropine während der Prämenopause zu suchen. LH und FSH werden in der Hypophyse in verschiedenen pleiomorphen Formen mit gleicher immunologischer, *aber unterschiedlicher biologischer Aktivität* produziert, die vermutlich vom Alter und von den Sexualsteroiden abhängig sind.

In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von Tierversuchen von Interesse. Atrophische Ovarien von alten Ratten, die schon seit mehreren Monaten nicht mehr ovuliert hatten, begannen nach Transplantation in junge ovarektomierte Ratten wieder zu ovulieren. Andererseits ovulierten aber auch die Ovarien junger Mäuse, wenn sie auf alte Tiere übertragen wurden (567). Darüber hinaus kann man durch die Behandlung mit den Neurotransmittern Adrenalin und L-Dopa bei alten anovulatorischen Ratten wieder normale Ovulationen auslösen, die allerdings nach Absetzen aufhören.

Für eine Veränderung der Sensitivität gegenüber dem Steroid-Feedback spricht im übrigen der Befund, daß bei alten Ratten die Konzentration der Östrogenrezeptoren im Hypothalamus und in der Hypophyse erniedrigt ist (994).

Man kann also davon ausgehen, daß an dem Eintreten der Menopause *nicht nur Veränderungen im Ovar, sondern auch im Bereich des Hypothalamus beteiligt sind.*

Climacterium praecox

Mit *Climacterium praecox* bezeichnet man das Erlöschen der Ovarialfunktion vor dem 40. (892) oder 45. Lebensjahr (960), wobei man sich über die Definition nicht ganz einig ist. Ideal wäre eine Berechnung anhand des mittleren Alters bei der Menopause minus 2 S. D. (Standardabweichungen), doch gibt es hierfür keine geeigneten Unterlagen.

Die endokrinen Veränderungen entsprechen denen der natürlichen und zeitgerechten Menopause, desgleichen die Symptome und diagnostischen Kriterien. Im Vordergrund des Beschwerdebildes stehen die Folgen des Östrogenmangels am Genitale und an den Knochen.

Kausal spielen oft Aberrationen der Sexchromosomen (45x, 45x/46xx, 45x/46xy, 47xxx) eine Rolle (24, 273). Es gibt aber auch Fälle, bei denen man aufgrund des bei Mutter und Schwester auftretenden gleichen Phänomens eine autosomal-dominante Erbanlage vermutet (182). Bei 30 bis 50 % der Frauen mit Climacterium praecox spielen Autoimmunerkrankungen (meist Schilddrüsenerkrankungen wie Hashimoto, Graves, Schilddrüsenantikörper; außerdem Morbus Crohn, systemischer Lupus erythematodes, Multiple Sklerose) eine Rolle (12, 24). Immerhin wurden bei Patientinnen, die an rheumatoider Arthritis, Hashimoto-Thyreoiditis und Vitiligo litten, und bei denen es zu einem vorzeitigen Erlöschen der Ovarialfunktion gekommen war, *Antikörper gegen FSH-Rezeptoren im Serum gefunden* (890). Bei einigen Patientinnen, die an idiopathischer adrenaler Insuffizienz (Morbus Addison) erkrankt waren, und bei denen entweder eine

primäre Amenorrhoe oder ein Climacterium praecox vorlagen, deuteten Serumantikörper, die mit der Theca interna oder dem adrenalen Kortex reagieren, auf eine Polyendokrinopathie hin (422). Gelegentlich kann auch eine Chemotherapie oder eine Bestrahlungstherapie zu einer vorzeitigen Menopause führen (24).

Bei den Frauen mit Climacterium praecox handelt es sich um ein ziemlich heterogenes Kollektiv, wobei das Sistieren der Ovarialfunktion zu jedem möglichen Zeitpunkt eintreten kann, im Extremfall schon kurz vor oder nach der Menarche. Bei manchen Frauen sind bereits alle Follikel atretisch, bevor es überhaupt zur Pubertät kommen konnte. Bei anderen verschwinden die letzten Follikel des Ovars während der Pubertät oder wenige Jahre danach.

Bei einer gewissen Zahl von Fällen ist das Climacterium praecox iatrogen bedingt. Neben einer beidseitigen Ovarektomie im Zusammenhang mit der operativen Behandlung bei Karzinomen des Corpus uteri, der Ovarien oder bei Tuboovarialabszessen kommt kausal eine strahlentherapeutische oder zytotoxische Therapie in Betracht.

Die Diagnose eines vorzeitigen Erlöschens der Ovarialfunktion anhand einzelner erhöhter FSH-Spiegel ist problematisch. Es wurde nämlich festgestellt, daß es bei Frauen unter 35 Jahren mit unregelmäßigen Zyklen oder mit Amenorrhoe noch zu Ovulationen und sogar zu Schwangerschaften kommen kann, auch wenn die Frauen bereits unter Hitzewallungen leiden und einzelne FSH-Bestimmungen einen Wert von 20 bis 40 mE/ml ergeben haben (740, 671). Hierzu sind wiederholte Messungen notwendig (s. Diagnose der Menopause sowie S. 42). Bei über der Hälfte dieser Patientinnen findet man zudem keine Symptome eines Östrogenmangels, und manchmal kommt es unter einer *zyklischen Östrogen-Gestagen-Therapie sogar noch zu Ovulationen und Schwangerschaften* (12), insbesondere unter einer Therapie mit Östradiolvalerat (oral) und Progesteron (Vaginalsuppositorien). Dabei wurden die Dosierungen bei den einzelnen Frauen während der Einnahme so variiert, daß annähernd physiologische Östradiol- und Progesteronspiegel auftraten, die denen eines Normalzyklus ähnelten (557). Sicherheit ergibt in solchen Fällen eher eine Ovarialbiopsie während einer Laparotomie (nicht Laparoskopie), die das Fehlen von Oozyten bestätigen kann.

Bei Patientinnen mit nachgewiesenem Climacterium praecox ist eine geeignete zyklische Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen erforderlich, um eine Osteoporose und Störungen der Vita sexualis zu vermeiden. Bei Vorhandensein von Follikeln (z. B. wenn abnormale Gonadotropinformen die Ursache sind) kann eine Behandlung mit HMG und HCG Ovulationen auslösen. Werden dagegen Antikörper gegen ovarielles Gewebe im Serum nachgewiesen, dann sollte eine Kortikoidtherapie und/oder eine Plasmapherese versucht werden, die bei anderen Autoimmunerkrankungen mit Erfolg angewandt worden sind (740).

Diagnose der Menopause

Als Menopause definiert man retrospektiv die letzte Menstruationsblutung, wenn seitdem mindestens 6 (bis 12) Monate ohne Menstruation vergangen sind und die FSH-Werte bei mehreren Bestimmungen im Abstand von 3 bis 4 Wochen konstant im postmenopausalen Bereich bleiben (> 40 mE/ml). Der FSH-Spiegel ist besser zur Diagnose der Postmenopause geeignet als LH, welches nicht so gut diskriminiert. Unterstützt wird die

Diagnose durch ein Östrogendefizit – was in der ersten Zeit nicht immer der Fall ist. Es läßt sich am einfachsten durch einen negativen Gestagentest oder einen niedrigen Östradiolspiegel (unter 15 pg/ml) feststellen.

Von verschiedener Seite wird als Beweis für die Menopause sogar eine mindestens 2jährige Amenorrhoe bei ständig erhöhten Gonadotropinen gefordert (620). Doch dürfte normalerweise ein 6monatiges Ausbleiben der Menstruation ausreichend sein, da es danach – bei entsprechender Symptomatik – nur noch sehr selten nochmals zu einer Blutung kommt (316, 69).

Postmenopause

Nach der Menopause steigt innerhalb von 2 bis 3 Jahren der FSH-Spiegel auf das 15- bis 20fache und der LH-Spiegel auf das 3- bis 5fache der Werte der Follikelphase eines Normalzyklus an (982, 880) (Abb. **31**). Danach nehmen die Serumkonzentrationen der Gonadotropine allmählich ab und erreichen 30 Jahre nach der Menopause bei etwa 35 % der Frauen Werte, die denen der Prämenopause entsprechen (142, 880).

Nach bilateraler Ovarektomie unterscheidet sich der Verlauf der Serumgonadotropine von dem nach der natürlichen Menopause sowohl kurzfristig als auch in den folgenden Jahren. Im Anschluß an den Eingriff nehmen die LH- und FSH-Spiegel nach einem vorübergehenden Abfall über einen Zeitraum von einigen Tagen allmählich zu, wobei der FSH-Anstieg steiler verläuft. Trotzdem werden im allgemeinen auch nach einem Monat noch keine postmenopausalen Werte erreicht (632). Langfristig gesehen steigt FSH nach einer Ovarektomie innerhalb eines Jahres auf höhere Werte an, während der LH-Anstieg deutlich geringer ist als nach der natürlichen Menopause (880) (Abb. **31**).

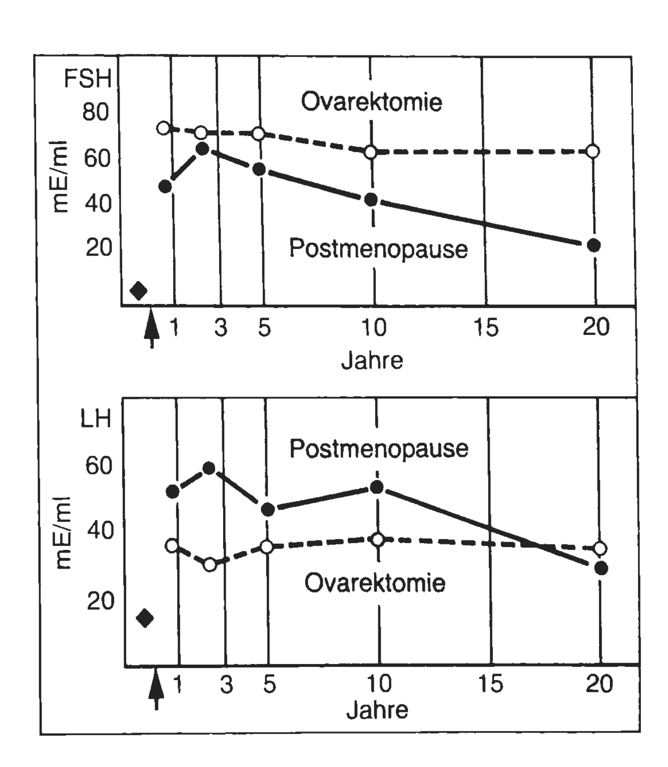


Abb. **31** Langfristiger Verlauf der Serumkonzentrationen von FSH und LH nach bilateraler Ovarektomie bzw. nach Eintreten der natürlichen Menopause (880).

Der Anstieg der Gonadotropine ist eine unmittelbare Folge des fehlenden negativen Feedback-Effekts der Östrogene und des Progesterons sowie des Inhibins nach dem Ausfall der ovariellen Funktion. Während man davon ausgeht, daß die Sensitivität des Hypothalamus gegenüber den Sexualsteroiden mit zunehmendem Alter abnimmt, ist die Reaktionsfähigkeit der Hypophyse gegenüber LH-RH in der Postmenopause nicht verringert, sondern eher verstärkt (336, 367).

Die Diskrepanz zwischen den mäßig erhöhten LH- und den stark angestiegenen FSH-Spiegeln bei den Frauen in der Postmenopause bedeutet eine erhebliche Erhöhung des Verhältnisses zwischen FSH und LH im Vergleich zu den Werten der jungen, fertilen Frau. Die Ursache liegt vermutlich in dem Ausfall der zusätzlichen selektiven Suppression des FSH durch das während der Follikelreifung sezernierte *Inhibin*. Möglicherweise spielt auch die längere Halbwertszeit des FSH gegenüber der des LH eine Rolle.

Gelegentlich wurde auch die biologische Wirksamkeit der mit radioimmunologischen Methoden ermittelten hohen Gonadotropinkonzentrationen in Frage gestellt, da sich die Zusammensetzung des biologisch aktiven LH und FSH von postmenopausalen Frauen gegenüber der bei jungen, ovulierenden Frauen bzw. nach einer Östrogentherapie deutlich unterscheidet (879, 981, 983, 149). Andererseits wird das Humanmenopausengonadotropin (HMG) mit gutem Erfolg bei der Therapie der Sterilität angewandt. Darüber hinaus haben die Gonadotropine postmenopausaler Frauen eine längere Halbwertszeit als die jüngerer Frauen, vermutlich wegen ihres höheren Sialinsäuregehaltes (879).

Bei postmenopausalen Frauen wird sichtbar, daß die hohen Gonadotropinspiegel durch eine *pulsierende Sekretion* zustande kommen (Abb. **32**). Dabei entspricht die Frequenz der Pulsationen mit 1 bis 2 Stunden der während der Follikelphase eines normalen Zyklus (1009). Der starke Anstieg des LH und FSH beruht vor allem auf einer Zunahme der Pulsamplituden, die ihrerseits wahrscheinlich auf eine verstärkte pulsierende Freiset-

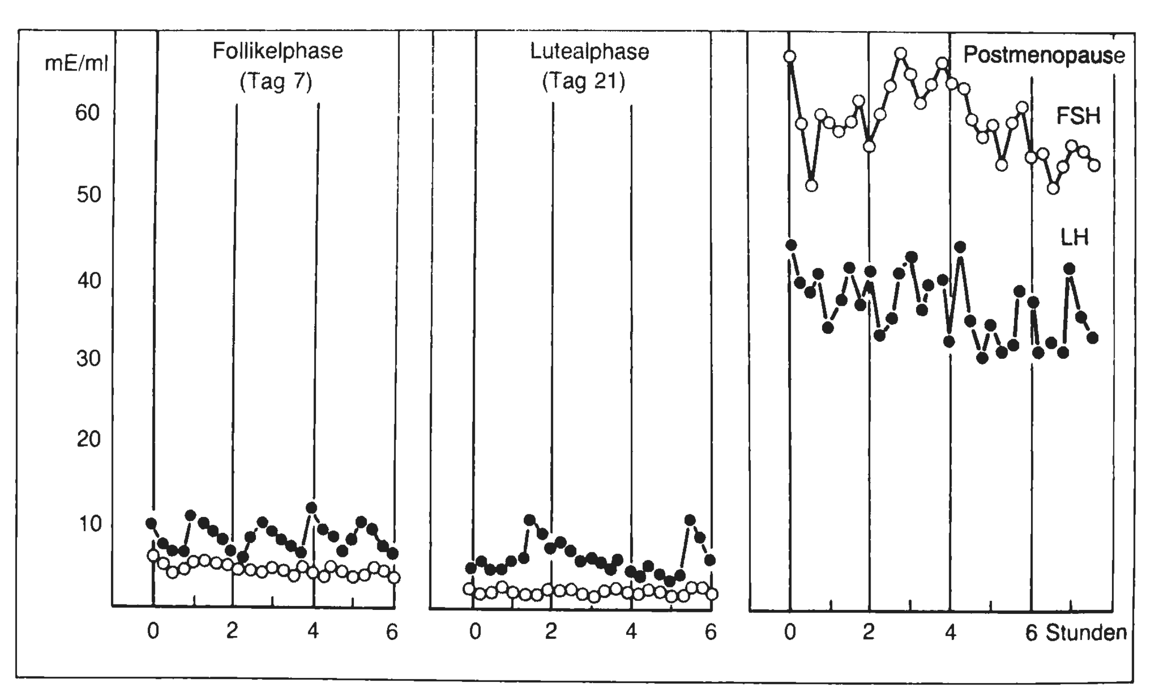


Abb. **32** Pulsatile Sekretion der Gonadotropine: Serumkonzentrationen von LH und FSH während der Follikel- und Lutealphase eines ovulatorischen Zyklus und in der Postmenopause (1009).

zung des LH-RH aus dem Hypothalamus zurückgehen (97, 367). Bei postmenopausalen und ovarektomierten Frauen ist der LH-RH-Gehalt des Hypothalamus deutlich erhöht (684).

Interessant ist der Befund, daß bei postmenopausalen bzw. ovarektomierten Frauen die LH- und Prolaktinpulse tagsüber meist synchron verlaufen, was auf einen gemeinsamen hypothalamischen Kontrollmechanismus hindeutet (141). Dabei könnte Dopamin, ein prolaktininhibierender Faktor, eine Rolle spielen, da es in der Postmenopause die LH-RH-Freisetzung im Hypothalamus beeinflußt (706).

Bei Frauen in der Postmenopause ist das Serum-PRL um etwa ein Drittel niedriger als bei jüngeren Frauen (645). Auch die Stimulationstests mit TRH und Sulpirid zeigen eine abgeschwächte PRL-Freisetzung bei älteren Frauen, während andererseits auch die PRL-Suppression beim L-Dopa-Test geringer ausfällt (771). Man vermutet dabei einen Zusammenhang mit dem Östrogenmangel, weil Östrogene bei postmenopausalen Frauen sowohl die basale als auch die TRH-stimulierte PRL-Sekretion steigern (771, 147).

Der ACTH-Spiegel und die zirkadiane Rhythmik des ACTH mit dem Maximum morgens um 8 Uhr und dem Minimum am Abend ändern sich nicht mit dem Alter (433, 643). Auch die Reaktion gegenüber Streß oder Insulin bzw. im Metapyrontest sind nicht verändert.

Die Serumkonzentration des STH (Wachstumshormons) ist bei postmenopausalen Frauen leicht erniedrigt (96), und die Reaktion auf eine Belastung oder Stimulation (Streß, Insulin, Schlaf) läßt nach (643, 336). Die Schilddrüsenfunktion (s. S. 261) sowie die Serumkonzentrationen des Vasopressins (ADH), Insulins und Glucagons ändern sich nach der Menopause nicht (336, 95). Die Reaktion auf eine Stimulation ist bei Thyroxin, Insulin und Glucagon unverändert, bei TSH erniedrigt und bei Vasopressin erhöht (336).

Bei jüngeren Menschen bestehen hinsichtlich der zirkadianen Rhythmik Korrelationen zwischen STH und Insulin, zwischen STH und Aldosteron, zwischen PRL und Insulin, zwischen PRL und C-Peptid sowie zwischen Aldosteron und C-Peptid. Diese Korrelationen verschwinden bei älteren Menschen, hauptsächlich aufgrund einer Dämpfung der Amplituden der zirkadianen Oszillationen bei der Hormonsekretion (191).

Die Hypophyse verändert sich nicht signifikant mit dem Alter. Zwar nehmen die chromophoben Zellen gegenüber den eosinophilen Zellen relativ wenig zu, und auch das Bindegewebe und die Eisenablagerungen sind etwas verstärkt; doch nimmt die Zahl der STH- und PRL-Zellen nicht ab (643). Möglicherweise geht die Sensitivität des Hypothalamus gegenüber den verschiedenen Hormonen aufgrund einer gewissen Abnahme der jeweiligen Rezeptoren zurück. Veränderungen innerhalb einzelner hypothalamischer Zentren können viele physiologische Parameter wie Blutdruck, Kohlenhydratstoffwechsel oder Schlaf beeinflussen (643).

Endogene Östrogene

Bei der jungen, fertilen Frau stammen die Östrogene aus zwei Quellen. Während Östradiol im Verlauf des ovulatorischen Zyklus in den reifenden Follikeln in stark schwankenden Mengen gebildet wird und die reproduktiven Funktionen entscheidend beeinflußt,

Tabelle **13** Serumkonzentrationen verschiedener Hormone bei Frauen mit normalem Zyklus und in der Postmenopause (148, 5, 935, 545, 611, 301, 655, 81, 645, 29, 353, 656, 880, 50, 937, 675).

	frühe Follikelphase	Postmenopause
Östradiol (pg/ml)	40 - 70	10 - 30
Östron (pg/ml)	50 - 100	20 - 60
Progesteron (ng/ml)	0,3 - 0,5	0,15 - 0,4
17α OH-Progesteron (ng/ml)	0,3 - 0,7	0,1 - 0,4
Testosteron (ng/ml)	0,2 - 0,4	0,2 - 0,6
Androstendion (ng/ml)	1,0 - 1,9	0,5 - 1,1
Dihydrotestosteron (ng/ml)	0,2 - 0,3	0,1 - 0,15
Δ 5-Androstendiol (ng/ml)	0,5 - 1,2	0,8 - 1,0
DHEA (ng/ml)	4,5 - 5,5	1,8 - 2,4
DHEA-S (ng/ml)	1400 - 2000	250 - 1500
Pregnenolon (pg/ml)	400 - 800	250 - 600
17α OH-Pregnenolon (pg/ml)	700 - 1600	400 - 1000
Cortisol (ng/ml)	80 - 160	80 - 160
Corticosteron (ng/ml)	3,5 - 5,0	2,2 - 3,2
Aldosteron (pg/ml)	20 - 100	15 - 70
LH (mE/ml)	3 - 12	20 - 80
FSH (mE/ml)	2 - 11	25 - 160
PRL (μE/ml)	100 - 600	100 - 400

spielt das in nahezu konstanter Menge gebildete schwach wirksame Östron praktisch keine Rolle (136). Letzteres entsteht durch periphere Aromatisierung des Androstendions vor allem im Fettgewebe und in der Leber, aber auch im Muskel- und Knochengewebe sowie im Haarfollikel, Gehirn und Uterus (136, 808, 90, 697). Nach dem Erlöschen der ovariellen Östrogensynthese wird bei der postmenopausalen Frau das peripher gebildete Östron zum wichtigsten endogenen Östrogen. Da das Androstendion bei der jüngeren Frau je zur Hälfte aus dem Ovar und der Nebennierenrinde stammt, fällt seine Serumkonzentration nach der Menopause allmählich bis auf 50 % ab (337, 450) (Tab. **13**).

Die Abhängigkeit des Östronspiegels von der adrenalen Androstendionproduktion zeigt sich deutlich in den diurnalen Schwankungen des Serumöstrons mit einem Minimum um Mitternacht und einem Maximum am frühen Morgen sowie in seiner Stimulierbarkeit durch ACTH und der Supprimierbarkeit durch Dexamethason (935). Da Androstendion zum Teil aus DHEA gebildet wird, korreliert bei postmenopausalen Frauen der DHEA-Spiegel mit dem Serumöstron (109). Damit wird deutlich, daß *der Östrogenstatus nach der Menopause wesentlich von der Funktion der Nebennierenrinde* und damit direkt vom ACTH- und indirekt vom Cortisolspiegel abhängt.

Trotz des Abfalls des Androstendions kommt es bei postmenopausalen Frauen zumindest in den ersten Jahren nicht zu einem nennenswerten Rückgang der Östronproduktion, *da die Aromatisierungsrate in den Fettzellen mit zunehmendem Alter ansteigt* (169, 611, 937). Die Aktivierung der „Aromatase" ist unabhängig von dem Anstieg der Gonadotropinspiegel, wird jedoch von Glukokortikoiden und ACTH gefördert (169). Im übrigen produziert das Ovar auch nach der Menopause eine gewisse Menge an Androstendion, Testosteron, Östron, Östradiol, Progesteron und 17α OH-Progesteron (550).

Bei den Frauen, die an klimakterischen Beschwerden leiden, sind allerdings die Serumkonzentrationen von Östron und Androstendion erniedrigt (570). Langfristig nimmt der

durchschnittliche Östronspiegel ab und sinkt innerhalb von 10 bis 20 Jahren nach der Menopause auf etwa die Hälfte ab (880, 50, 937) (Tab. **13**).

Bei adipösen Frauen ist die Aromatisierungsrate des *Androstendions* zusätzlich erhöht (s. S. 254). Da bei Adipositas auch die adrenale Produktion von Androstendion verstärkt ist (876), kann die Östronbildung im Fettgewebe übergewichtiger postmenopausaler Frauen ein solches Ausmaß erreichen, daß der Östronspiegel von jungen Frauen erheblich übertroffen wird (389, 560, 561). Wenn dabei ein Serumspiegel von etwa 40 pg/ml überschritten wird, kommt es häufig zu uterinen Blutungen (s. S. 209) (561, 50). Die periphere Aromatisierung des Androstendions findet in den Stromazellen des Fettgewebes und nicht in den Adipozyten statt (169). Dies erklärt, warum die Östrogenproduktionsrate mit der Entwicklung einer Adipositas ansteigt, aber bei einer Reduzierung des Gewichts nur relativ wenig abfällt. Mit der Zunahme des Fettgewebes vermehren sich zwar die Stromazellen und Adipozyten; die Zahl der Stromazellen geht jedoch bei einer Gewichtsabnahme nicht zurück (136). Trotzdem verringert eine Gewichtsreduktion den Östrogenspiegel, da durch eine Fastenkur die adrenale Androgenproduktion und damit die zur Verfügung stehende Menge an Östrogenpräkursoren abfällt (453).

Die Aromatisierung des Androstendions steigt nicht nur mit dem Übergewicht, sondern auch bei Lebererkrankungen, Hyperthyreose, kompensierter Herzerkrankung und unter der Wirkung von Glukokortikoiden (239). Da bei Frauen mit Leberzirrhose die hepatische Metabolisierung und Ausscheidung des Androstendions verringert ist, steigt mit dem Androstendionspiegel auch die periphere Östronproduktion (136).

Östronsulfat, das als Reserve des Östrons mit diesem in einem definierten Gleichgewicht

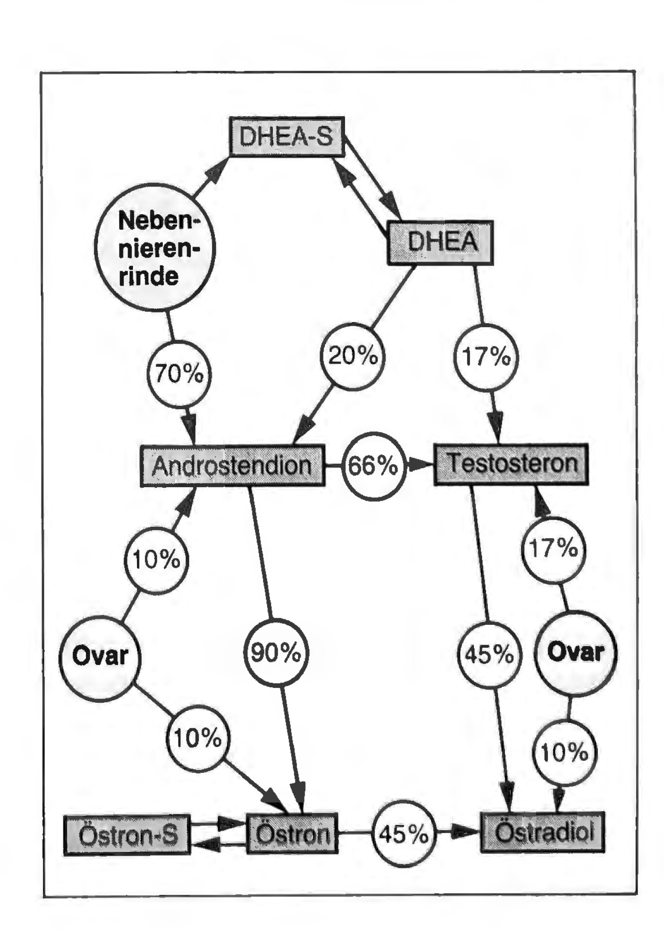


Abb. **33** Herkunft der wichtigsten Sexualsteroide bei Frauen in der Postmenopause (935, 545, 656) (DHEA = Dehydroepiandrosteron, DHEA-S = Dehydroepiandrosteronsulfat, Östron-S = Östronsulfat).

steht, weist einen Serumspiegel von 0,3 bis 1 ng/ml auf und verändert sich nach der Menopause nicht weiter (935, 655, 656).

Der *Östradiolspiegel* nimmt in den ersten drei Jahren nach der Menopause um etwa ein Drittel ab und sinkt langfristig auf 20 bis 30 % der prämenopausalen Werte ab (353, 880, 937). Ein kleiner Teil des Östradiols stammt aus den Hiluszellen und dem Stroma des ovariellen Kortex (213, 214, 545). Der überwiegende Anteil des Östradiols, das je zur Hälfte aus Östron und Testosteron stammt (656) (Abb. **33**), wird nach der Menopause im peripheren Gewebe produziert, u. a. im Fettgewebe (136, 452). Aus diesem Grunde *korreliert der Östradiolspiegel mit dem relativen Körpergewicht* und ist bei adipösen Frauen in der Postmenopause erhöht (611, 301, 937). Darüber hinaus ist bei adipösen Frauen das Risiko eines dauernden Östrogeneinflusses zusätzlich erhöht, weil der bioverfügbare (nicht an das SHBG gebundene) Anteil des Östradiols größer ist (301). Der Zusammenhang der Adipositas mit der Häufigkeit uteriner Blutungen (s. S. 209) und die Rolle einer langdauernden und nicht von Gestagenen modifizierten Östrogeneinwirkung bei der Entstehung von Hyperplasien wird an anderer Stelle ausführlich besprochen (s. S. 189). Weiterhin ist zu beachten, daß Östradiol auch innerhalb verschiedener Zielorgane, z. B. im Endometrium oder im Brustgewebe, entsteht und dabei lokal relativ hohe Konzentrationen erreichen kann, *ohne daß dies im Serum sichtbar wird* (343, 651, 698). Die Umwandlung von Östron in Östradiol und umgekehrt wird von der 17ß-Dehydrogenase bewirkt. Dabei inhibiert DHEA-S die Bildung von Östradiol aus Östron (743).

Endogene Androgene

Da sich der *Testosteronspiegel* nach der Menopause praktisch nicht verändert oder sogar zunimmt, während Androstendion und DHEA bzw. DHEA-S deutlich abnehmen (611, 96) (s. Tab. **13**), *wird Testosteron in der Postmenopause das physiologisch vorherrschende Androgen.*

Etwa 20 bis 30 % des Testosterons stammt aus dem Ovar, und zwar entsteht es in den Hiluszellen und im Stroma des ovariellen Kortex (213, 214, 545, 656). Deshalb fällt auch das Testosteron nach einer Ovarektomie stark ab (880). Es entsteht zu 20 % aus DHEA und zu 60 % aus Androstendion (Abb. **33**) und korreliert aus diesem Grunde bis zu einem gewissen Grad mit dem Androstendion (937). Weil Androstendion ebenso wie DHEA überwiegend adrenalen Ursprungs ist und nur zu einem kleinen Teil aus dem Ovar stammt (Abb. **33**) (656), sind Testosteron, Androstendion, Dihydrotestosteron (DHT), DHEA und DHEA-S diurnalen Schwankungen mit einem Maximum um 8.00 Uhr morgens und einem Minimum am Abend zwischen 20.00 und 24.00 Uhr unterworfen (935, 545). Nach *Stimulation mit ACTH* steigen innerhalb von 2 Stunden Testosteron und DHT um 50 %, Androstendion, DHEA und Östron um 100 % sowie Progesteron und 17α OH-Progesteron auf das 5fache an. Andererseits führt die 5tägige Behandlung mit Dexamethason (1 mg oral alle 8 Stunden) zu einer Suppression von Östron, Testosteron, Androstendion, DHEA und 17α OH-Progesteron um 50 % sowie von Progesteron, DHT und Östradiol auf ganz niedrige Werte (935, 545). Eine 3tägige Stimulation mit HCG führt nur zu einem leichten Anstieg von Testosteron, DHEA und 17α OH-Progesteron.

Auch wenn die schwach wirksamen *Δ5-Androgene* DHEA und DHEA-S adrenalen Ursprungs sind, nehmen sie nach bilateraler Ovarektomie sowie in der Postmenopause

mit zunehmendem Alter immer mehr ab (611), obwohl Cortisol unverändert bleibt. Dies deutet auf einen Einfluß der Östrogene auf die Biosynthese dieser Steroide in der Zona reticularis hin, zumal DHEA und DHEA-S unter der Behandlung mit Östrogenen ansteigen können (5, 194). Möglicherweise stimulieren die Östrogene die adrenale 17,20-Desmolaseaktivität, denn die Präkursoren der Androgene, die C_{21}-Steroide Pregnenolon, 17α OH-Pregnenolon, Progesteron, 17α OH-Progesteron, die in der Postmenopause fast ausschließlich aus der Nebenniere stammen, verändern sich – ebenso wie Cortisol – nicht (611) (s. Tab. **13**).

Übrigens sind DHEA, DHEA-S und andere adrenale Androgenmetaboliten im Herbst und Winter höher als im Frühling (224); möglicherweise ergibt sich hier ein Zusammenhang mit der sogenannten Frühjahrsmüdigkeit.

Eine gewisse Bedeutung könnte dem Δ 5-Androstendiol zukommen, das die Eigenschaft besitzt, an die Östrogenrezeptoren im Uterus und im Mammakarzinom zu binden. Dieses minimal wirksame Androgen, das jedoch in andere Androgene umgewandelt werden kann, fällt bei postmenopausalen Frauen ab (81).

Die Metabolic-Clearance-Rate von Androstendion und Testosteron unterscheidet sich bei postmenopausalen Frauen nicht von der prämenopausaler Frauen (546).

Adrenopause

Etwa mit dem Alter von 55 bis 60 Jahren tritt die *Adrenopause* ein (656). Nach dem schon früher erfolgten Erlöschen der Ovarialfunktion und dem damit verbundenen Ausfall der ovariellen Sexualsteroide geht mit zunehmendem Alter auch die Sekretion der adrenalen Androgene Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, Androstendiol und vor allem DHEA und DHEA-S zurück (643, 936, 770). (Infolgedessen nimmt auch der Östronspiegel ab). Mit dem Abfall der Androgene geht auch die Ausscheidung der 17-Ketosteroide auf die Hälfte zurück. Möglicherweise sind dabei Veränderungen der Enzymsysteme oder bei den Rezeptoren beteiligt (643).

Die Nebennieren verändern ihr Gewicht nicht, doch nimmt der Anteil des Bindegewebes mit leichter Tendenz zur nodulären Hyperplasie in der Drüse zu (643). Mit steigendem Alter geht auch die Cortisolproduktion um 30 % zurück; weil aber auch dessen Metabolisierung verringert ist, bleibt der Serumspiegel des Cortisols und dessen zirkadiane Rhythmik unverändert (643, 336). Dagegen nehmen die Serumkonzentrationen von Corticosteron und Desoxycorticosteron ab (643). Der ACTH-Spiegel verändert sich mit dem Alter ebensowenig wie sein Rhythmus mit einem Maximum morgens um 8.00 Uhr und dem Minimum am Abend. Die Feedback-Mechanismen sind intakt, da der Dexamethasontest, der ACTH-Stimulationstest und der Metapyrontest normal ausfallen (643).

Aldosteron, die Reninsekretion sowie die Reaktion von Renin und Aldosteron auf eine Natriumrestriktion nehmen ab (s. S. 272). Auch die Metabolisierung des Aldosterons ist verringert (645, 643, 336). Bei Frauen über 70 Jahre ist die zirkadiane Amplitude des Aldosterons stark abgeschwächt. Das Maximum um 7.00 Uhr ist deutlich niedriger als bei jungen Frauen, während das Tagesminimum am Abend einen ähnlichen Wert aufweist (192).

Klimakterisches Syndrom

Unter der Bezeichnung *klimakterisches Syndrom* sind die zum Teil sehr heterogenen Beschwerdebilder zusammengefaßt, die bei vielen Frauen in den Jahren vor und nach der Menopause auftreten. Es handelt sich dabei um typische, aber keinesfalls spezifische Symptome, *die direkt oder indirekt auf einen relativen Östrogenmangel zurückgehen* und sich als vasomotorische, neurodystonische oder psychische Störungen darstellen.

Die *Diagnose* des klimakterischen Syndroms läßt sich anhand der Symptomatik stellen, die normalerweise in einem bestimmten Alter, meist zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, auftritt und häufig von Veränderungen eines zuvor regelmäßigen Zyklus begleitet ist. Dabei spielt der Nachweis eines Östrogenabfalls oder Östrogenmangels eine wichtige Rolle.

Hitzewallungen und die damit verbundenen Schweißausbrüche sowie Schlaflosigkeit sind die charakteristischen und wichtigsten Symptome und stellen neben der atrophischen Vaginitis die *einzigen echten Folgen eines Östrogenmangels dar* (353). Viele der anderen, überwiegend subjektiven Beschwerden, die nicht an den Alterungsprozeß gebunden sind, können auch bei jüngeren Frauen auftreten. Dazu zählen vor allem *prämenstruelle Beschwerden,* die in den Jahren vor der Menopause häufiger auftreten und stärker ausgeprägt sein können. Die Ähnlichkeit vieler klimakterischer Symptome mit denen des prämenstruellen Syndroms dürfte nicht zufällig sein, sondern auf vergleichbaren Ursachen beruhen. Dazu kommt, daß es oft unmöglich ist, zu unterscheiden, welche Symptome von hormonalen Veränderungen ausgehen, welche die Folge des Alterungsprozesses sind und welche mit der psychischen und sozialen Umorientierung zusammenhängen, die in diesem Lebensabschnitt stattfindet. Bedingt durch die mit der veränderten Lebenssituation verbundenen Probleme können sich solche Störungen in der Postmenopause erheblich verstärken. Ausmaß und Häufigkeit der subjektiven Beschwerden werden nicht nur von der physischen Konstitution – u. a. auch von den Auswirkungen eines Hormondefizits –, sondern auch von der Persönlichkeitsstruktur und von den sozialen, kulturellen und ökonomischen Rahmenbedingungen beeinflußt.

In der heutigen, sich an der Jugend ausrichtenden Zeit werden Stimmung und Verhalten der Frau von einer immer größer werdenden Diskrepanz zwischen Anspruch und Realität geprägt, die nicht nur in dem Alterungsprozeß, sondern auch in den Veränderungen im familiären, beruflichen und gesellschaftlichen Bereich ihren Ursprung hat. Die Frustration, die von der Unfähigkeit zur Anpassung an eine neue Lebenssituation und von dem Wunsch, dem Altern zu widerstehen, ausgeht, kann sich in einer vielschichtigen Symptomatik manifestieren. Insbesondere Frauen, die bereits in früheren Jahren zu Stimmungsschwankungen und emotionaler Instabilität neigten, können im Klimakterium die entsprechenden Störungen in verschlimmerter Form entwickeln.

Die *klinisch auffälligsten Symptome* sind die Hitzewallungen und Schweißausbrüche

(s. S. 157), die zu einer erheblichen Belästigung und Beeinträchtigung des normalen Lebensablaufes führen können. Die Dauer dieser vasomotorischen Störungen, die als *aufsteigende Wärmewellen* (fliegende Hitze) empfunden werden, beträgt im allgemeinen nur wenige Minuten. Gleichzeitig kommt es häufig zu Hautrötungen, die bei der Brust beginnen und sich wellenförmig zu den Oberarmen, dem Hals und Gesicht ausbreiten. Nach dem Abklingen der Hitzewallungen treten oft – teilweise extreme – *Schweißausbrüche* auf, die nachts ein Ausmaß erreichen können, welches ein mehrfaches Wechseln der Wäsche erforderlich macht. In vielen Fällen sind die nächtlichen Hitzewallungen mit *Schlafstörungen* verbunden (s. S. 162), die ihrerseits andere Beschwerden wie Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, Abnahme der Leistungsfähigkeit und nervöse Erschöpfung nach sich ziehen oder verstärken können. Häufig sind die Hitzewallungen auch von anderen Symptomen wie Herzklopfen, Schwindel, Kribbeln oder Kopfschmerzen begleitet.

Die Angaben über die *Häufigkeit* der verschiedenen klimakterischen Symptome schwanken stark (Tab. **14**). In der Zeit vor der Menopause überwiegen Müdigkeit, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Schwindel und depressive Verstimmungen, während in den beiden ersten Jahren nach der Menopause am häufigsten über Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen, über Müdigkeit, nächtliche Schweißausbrüche, Parästhesie und Formikatio geklagt wird. In Abhängigkeit von der allgemeinen physischen und psychischen Verfassung können die Schlafstörungen zum Auftreten von Nervosität (leichte Erregbarkeit, mentale und physische Unruhe), Angstgefühlen (Eingeengtsein, Unsicherheit, Furcht, Verlust des Selbstbewußtseins), Reizbarkeit (unkontrollierbares Weinen, Zorn, Ärger) und Depressionen (Apathie, Entscheidungsunfähigkeit, psychomotorische Retardierung, Verlust emotionaler Reaktionen) beitragen.

Inwieweit allerdings solche Symptome zu den spezifisch klimakterischen Beschwerden zu zählen sind, hängt vom Schweregrad im Vergleich zu früheren Jahren ab. Es herrscht heute Übereinstimmung darüber, daß klimakterische Depressionen nicht die direkte Folge eines Östrogendefizits sind (239, 992). Die Bezeichnung „Involutionale Melancholie", die früher zur Beschreibung postmenopausaler Depressionen verwendet wurde, ist heute aus der Liste der diagnostischen Bezeichnungen verschwunden.

In der Postmenopause auftretende Kopfschmerzen können viele Ursachen haben, die meistens nicht auf einem Östrogenmangel beruhen (218).

Tabelle **14.** Häufigkeit klimakterischer Beschwerden bei Frauen zwischen 45 und 54 Jahren (647, 353, 130).

Hitzewallungen	60 – 70 %
Schlaflosigkeit	50 – 70 %
Reizbarkeit	90 %
Kopfschmerzen	40 – 80 %
Lethargie/Müdigkeit	50 – 90 %
Schwindel	20 %
Herzklopfen	20 – 50 %
Arthralgie/Myalgie	40 – 55 %
Depressionen	20 – 80 %
Parästhesie	25 %
Formikatio	10 %
Vergeßlichkeit	65 – 80 %
Weinkrämpfe	40 %
Libidoverlust	20 – 80 %

Tabelle **15.** Der Kupperman-Index am Beispiel einer Frau in der Postmenopause, die an klimakterischen Beschwerden leidet (496).

Symptom	Faktor	Schweregrad	Zahl
Hitzewallungen/Schweißausbrüche	4	2	8
Parästhesie	2	3	6
Schlaflosigkeit	2	3	6
Nervosität	2	2	4
Depressive Verstimmung	1	3	3
Schwindel	1	1	1
Schwäche/Müdigkeit	1	1	1
Arthralgie/Myalgie	1	2	2
Kopfschmerzen	1	1	1
Herzklopfen	1	3	3
Formikatio	1	0	0

Kupperman-Index = 35

Da eine zuverlässige Beurteilung des klimakterischen Syndroms durch den Arzt und die Patientin, ebenso des Therapieerfolgs, sehr schwierig ist, hat man versucht, mit Hilfe bestimmter Kriterien das Ausmaß und den Schweregrad der Symptomatik zu erfassen und vergleichbar zu machen.

Der Kupperman-Index bezieht sich auf die 11 häufigsten Beschwerden, die entsprechend ihrer Bedeutung gewichtet werden (496). So wird den vasomotorischen Symptomen der Faktor 4 zugeordnet, weil die Hitzewallungen und Schweißausbrüche klinisch am wichtigsten sind (Tab. **15**).

Die Bedeutung von Parästhesie, Schlaflosigkeit und Nervosität wird durch den Faktor 2 unterstrichen, während alle anderen Beschwerden den Faktor 1 erhalten. Der Schweregrad wird durch die Ziffern 0 (nicht vorhanden), 1 (leicht), 2 (mäßig) oder 3 (schwer) beschrieben. Für jedes einzelne Symptom werden Faktor und Schweregrad miteinander multipliziert und die sich daraus ergebenden Zahlen addiert. Der auf diese Weise ermittelte sogenannte Kupperman-Index gibt einen Hinweis auf das Ausmaß des klimakterischen Syndroms: Bei einer ausgeprägten Symptomatik *findet man einen Index von 35 oder mehr,* bei einem weniger schweren Beschwerdebild liegt er zwischen 20 und 35. Geringfügige Symptome ergeben einen Index von 15 oder weniger. Im allgemeinen fällt der Kupperman-Index nach der Menopause höher aus als bei prämenopausalen Frauen (332). Eine Therapie wird dann als erfolgreich betrachtet, wenn der Kupperman-Index auf 15 oder darunter absinkt (496). Gleichzeitig wird deutlich, daß sich ein Therapieerfolg um so leichter erkennen läßt, je schwerer die Symptomatik vor der Behandlung war.

Ätiologie des klimakterischen Syndroms

Die vielschichtigen Veränderungen im weiblichen Organismus während des Klimakteriums sind mehr oder weniger auf das allmähliche Verlöschen der Ovarialfunktion und damit auf einen Östrogenabfall bzw. einen relativen Östrogenmangel zurückzuführen. Sowohl prämenopausale als auch postmenopausale Frauen, die eindeutig unter klimakterischen Beschwerden leiden, haben signifikant niedrigere Östradiol-, Östron- und An-

drostendionspiegel als gleichaltrige asymptomatische Frauen (4, 570). Dabei scheint *die Symptomatik um so ausgeprägter zu sein, je niedriger die Steroidkonzentrationen sind* (570).

Die physiologischen Zusammenhänge zwischen dem FSH- und LH-Anstieg, den Hitzewallungen und Schlafstörungen sowie verschiedenen psychischen Veränderungen, – die einige Parallelen zum prämenstruellen Syndrom erkennen lassen – sind primär im Bereich des Hypothalamus zu suchen. In beiden Fällen dürfte der Östradiol-Progesteron-Abfall bzw. der Östrogenentzug eine entscheidende ätiologische Rolle spielen.

In der Vergangenheit wurde allgemein angenommen, daß die Hitzewallungen von dem Anstieg der Gonadotropine ausgehen. Inzwischen ist klar, daß dies nicht zutrifft. Denn die Hemmung der pulsatilen LH-Sekretion durch langfristige Behandlung mit einem hochwirksamen LH-RH-Analog bessert die vasomotorischen Symptome nicht (526).

Durch die enge anatomische Nachbarschaft zwischen LH-RH-produzierenden Neuronen im Hypothalamus, den Neuronen des Wärmezentrums, dem Appetitzentrum und anderen hypothalamischen Kerngebieten mit regulativen Funktionen werden viele gleichzeitig auftretende Veränderungen erklärbar, auch wenn zwischen ihnen keine kausalen Zusammenhänge, sondern nur gemeinsame ätiologische Grundlagen nachweisbar sind. Dabei kommt einigen Katecholaminen sowie endogenen Neuropeptiden mit Opiatwirkung, insbesondere dem β-Endorphin, eine Schlüsselrolle zu.

Anstieg der Gonadotropine

Die Sekretion der Gonadotropine aus dem Hypophysenvorderlappen erfolgt – synchron zur Freisetzung des LH-RH aus dem Hypothalamus – in pulsierender Weise. Dabei variieren Frequenz und Amplitude dieser Sekretionspulse, die für die Ovarialfunktion von eminenter Bedeutung sind, entsprechend den Zyklusphasen. Während Progesteron in der Lutealphase die Frequenz der LH-RH-Pulse verlangsamt und deren Amplitude erhöht, beeinflußt Östradiol nur die LH-RH-Amplitude. Bei einem Ausfall der Östrogene und des Progesterons, z. B. in der Postmenopause oder nach Ovarektomie, fehlt diese Feedback-Regulation. Es kommt zu einem Anstieg der LH-RH- und damit der LH-Amplituden mit einer Frequenz, die der in der Follikelphase eines Ovulationszyklus entspricht (s. S. 142) (97, 1009, 367, 684).

Neurotransmitter und ß-Endorphin

Die LH-RH-enthaltenden Neuronen sind im Nucleus arcuatus bzw. in der Eminentia mediana lokalisiert und ihre Axone münden in der Nähe der Kapillaren des Portalgefäßsystems. Die pulsierende Freisetzung des LH-RH aus den Nervenendigungen in das Blut des Venenplexus geht von entsprechenden Entladungen dieser Neuronen aus, die über axosomatische oder axoaxonale Synapsen mit anderen Nervenzellen, die Katecholamine oder opioide Peptide enthalten, eng vernetzt sind.

Inzwischen gilt als gesichert, daß das β-Endorphin bei der Feedback-Steuerung der LH-RH- und damit der Gonadotropinsekretion eine entscheidende Rolle spielt, gleichzeitig aber auch viele andere nervöse Funktionen wesentlich beeinflußt (929, 958, 956, 746).

Das *β-Endorphin hemmt* im Bereich des Nucleus arcuatus bzw. der Eminentia mediana die pulsierende Freisetzung des LH-RH. Seine Freisetzung wird wiederum von den Sexualsteroiden stimuliert. An diesen Steuerungsmechanismen sind auch andere Neurotransmitter, vor allem Noradrenalin, Dopamin und Serotonin beteiligt (706). Man nimmt an, daß β-Endorphin die Ausschüttung von Dopamin oder Noradrenalin präsynaptisch hemmt, da die neurotransmitterproduzierenden Neuronen Opiatrezeptoren besitzen (540).

Während des Menstruationszyklus wechseln Phasen hoher ß-Endorphinaktivität (und damit verlangsamter LH-Pulsationen und niedriger LH-Spiegel) mit Phasen geringer β-Endorphinsekretion ab, wobei die Frequenz der Gonadotropinsekretion ansteigt (745, 773). Am stärksten ist die endogene Opiataktivität unter dem synergistischen Einfluß hoher Östradiol- und Progesteronspiegel, z. B. in der Lutealphase (730). Der rasche Abfall der Sexualsteroidspiegel vor der Menstruation hat einen entsprechenden *Rückgang der zentralen β-Endorphinfreisetzung zur Folge.* Auch in der Postmenopause oder nach bilateraler Ovarektomie sinken die endogenen Opiatkonzentrationen im ZNS auf nahezu unmeßbare Werte ab, was sich auch in einer deutlichen Reduktion der Serumkonzentrationen des β-Endorphins bemerkbar macht (15). Bei einer Substitution mit Östrogenen, mehr noch mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination, steigt die β-Endorphinaktivität wieder an (956, 263, 836). Aus diesen Befunden kann man einen Zusammenhang zwischen einem Abfall der Östrogene und verschiedenen physiologischen und psychischen Störungen im Klimakterium oder beim prämenstruellen Syndrom konstruieren: Im normalen, ovulatorischen Zyklus hemmt die unter dem Einfluß eines ausreichenden Östrogen- bzw. Progesteronspiegels angestiegene β-Endorphinaktivität präsynaptisch die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin aus den betreffenden Neuronen. Aufgrund des verminderten Katecholaminangebots nimmt die Sensitivität der zugehörigen Rezeptoren zu, um diesen relativen Mangel zu kompensieren. Bei einem Abfall der Sexualsteroide fehlt *plötzlich die Hemmung der Neurotransmittersekretion durch die endogenen Opiate.* Infolgedessen kommt es zu einem reboundartigen Anstieg der Dopamin- und Noradrenalinaktivität und dadurch zu Reaktionen, die sich in den sogenannten klimakterischen oder prämenstruellen Symptomen manifestieren (312).

Eine gewisse Bestätigung dieser Hypothese könnte man aus dem Befund ableiten, daß sowohl die Gabe von Dopaminagonisten als auch -antagonisten vasomotorische Symptome bessern kann (616). In beiden Fällen werden stabile Verhältnisse im Bereich der Dopaminrezeptoren erreicht. Im Grunde könnte man, sofern die beschriebenen Mechanismen zutreffend sind, einige der prämenstruellen und klimakterischen Beschwerden *als eine Art Entzugserscheinung* beim plötzlichen Abfall der endogenen Opiate bezeichnen, der von einem relativen Defizit der Sexualsteroide ausgelöst wird (748, 747).

Allerdings dürften auch andere Regelmechanismen, an denen die Sexualsteroide innerhalb des Hypothalamus bzw. anderer Bereiche des ZNS beteiligt sind, eine wichtige ätiologische Rolle spielen. Die komplexe Funktion der Sexualsteroide ist schon daraus ersichtlich, daß z. B. die Östrogene an der Organisation der neuronalen Vernetzung beteiligt sind, indem sie das Auswachsen der Neuriten stimulieren (599). Sie beeinflussen die Zahl der Neurotransmitterrezeptoren – beispielsweise reduzieren sie die Serotoninrezeptoren – binden kompetitiv an α-adrenerge und dopaminerge Rezeptoren und steuern akut die Entladungsrate von Neuronen (599).

Darüber hinaus beeinflussen die Sexualsteroide die Aktivität von Enzymen, die an der Regulation der Neurotransmitter beteiligt sind. Die Östrogene aktivieren die Acetyltransferase und Acetylcholinesterase, hemmen aber die Monoaminoxidase, welche die Katecholamine inaktiviert (475, 407, 552, 477, 553). Umgekehrt stimuliert Progesteron dieses Enzym. Da die Aktivität der Monoaminoxidase (MAO) altersabhängig zunimmt, kommt es zusammen mit dem Östrogenmangel nach der Menopause zu einem verstärkten Abfall von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im ZNS. Insgesamt resultieren diese Veränderungen im Metabolismus der Katecholamine in einer *Instabilität des autonomen Nervensystems* (239, 44, 1007).

Östrogene und Neurotransmitter

Es liegen viele Hinweise darauf vor, daß die biogenen Amine Dopamin, Noradrenalin und Serotonin nicht nur bei der Regulation der Freisetzung der Releasinghormone im Hypothalamus eine Rolle spielen, sondern auch an der Steuerung zentralnervöser Vorgänge und damit an der Genese gewisser emotionaler Störungen beteiligt sind. Die klinischen Merkmale einer *Depression,* z. B. Stimmungsschwankungen, sexuelle Phantasien, aggressive Stimmungen, Schlafstörungen und vegetative Störungen *deuten auf eine Beteiligung des Hypothalamus hin.*

Die Konzentration und Effektivität der Neurotransmitter im ZNS wird u. a. von spezifischen Rezeptoren auf der Membran der Neuronen und von verschiedenen Enzymen gesteuert, von denen Hydroxylasen und Decarboxylasen für die Synthese sowie die Monoaminoxidase (MAO) und die Katecholamin-o-methyltransferase (COMT) für die Inaktivierung der biogenen Amine verantwortlich sind (Abb. **34** und Abb. **35**).

Der Stoffwechsel der Katecholamine und Indolamine ist sowohl altersabhängig als auch den Einflüssen der Sexualsteroide unterworfen. So kommt es bei alten Menschen zu einer *Verminderung der Aktivität der Dopaminhydroxylase* sowie zur *Aktivierung der MAO und der COMT* und zu einer *Verringerung der Dopaminaufnahme* durch die Neuronen. Der dadurch bedingte relative Mangel an biogenen Aminen macht sich in dem bei alten Menschen häufigen feinschlägigen Tremor bemerkbar, der auf die Gabe von L-Dopa recht gut anspricht.

Für die Annahme, daß es bei Depressionen zu einer Noradrenalindepletion kommt, sprechen die folgenden klinischen Beobachtungen:

- Antidepressiva verringern den Abbau von Noradrenalin im ZNS.
- Eine Behandlung mit Reserpin führt zu einer Abnahme des Noradrenalingehalts im ZNS, was bei gefährdeten Patienten depressive Verstimmungen auslösen kann.
- Depressive Patienten scheiden weniger Noradrenalinmetaboliten aus als gesunde.
- Bei der Freisetzung von LH sind Katecholamine eingeschaltet, da eine Verminderung von Noradrenalin den kastrationsbedingten Anstieg des LH hemmt (673). Dementsprechend ist das Plasma-LH bei depressiven postmenopausalen Frauen signifikant niedriger als bei gesunden (25).

Wenn auch kein Zweifel darüber besteht, daß Östradiol den Katecholaminmetabolismus beeinflußt, und dieser bei depressiven Verstimmungen verändert ist, so ist doch umstritten, ob die psychischen Symptome im Klimakterium durch hormonelle Veränderungen verursacht oder zumindest verstärkt werden, und ob deshalb eine Östrogenthera-

NH_2
$CH_2-CH-COOH$
N
H
Tryptophan

Tryptophanhydroxylase

NH_2
$CH_2-CH-COOH$
HO
N
H
5-Hydroxytryptophan

5 OH-Tryptophandecarboxylase*

$CH_2-CH_2-NH_2$
HO
N
H
Serotonin

Azetylierung
Methylierung

$CH_2-CH_2-NH-CO-CH_3$
H_3CO
N
H
Melatonin

Monoaminoxidase (MAO)**

CH_2-COOH
HO
N
H
5-Hydroxy-3-Indolessigsäure

Abb. **34** Biosynthese und Metabolismus der biogenen Amine (I): Indolamine
* = von Östrogenen stimuliert,
** = von Östrogenen gehemmt.

pie eingeleitet werden sollte (437, 991, 966). Für eine Verbindung zwischen Endokrinium und psychischer Symptomatik spricht auch die Beobachtung, daß präklimakterische Frauen mit bereits gestörtem Menstruationszyklus häufiger als andere über schnelle Ermüdbarkeit, Depressionen und Angstzustände klagen, während Tachykardien und eindeutig psychiatrische Probleme nicht öfters als sonst auftreten. Dies wurde dahingehend interpretiert, daß es sich bei den erstgenannten Symptomen um Folgen eines Östrogenmangels handeln könnte (428).

Eine Vielzahl von Beobachtungen bestätigt das Bestehen funktioneller Wechselwirkungen zwischen Östrogenen und den biogenen Aminen, die letzten Endes einen *therapeutischen Ansatzpunkt für eine Hormontherapie bei Depressionen* darstellen. Tierexperimen-

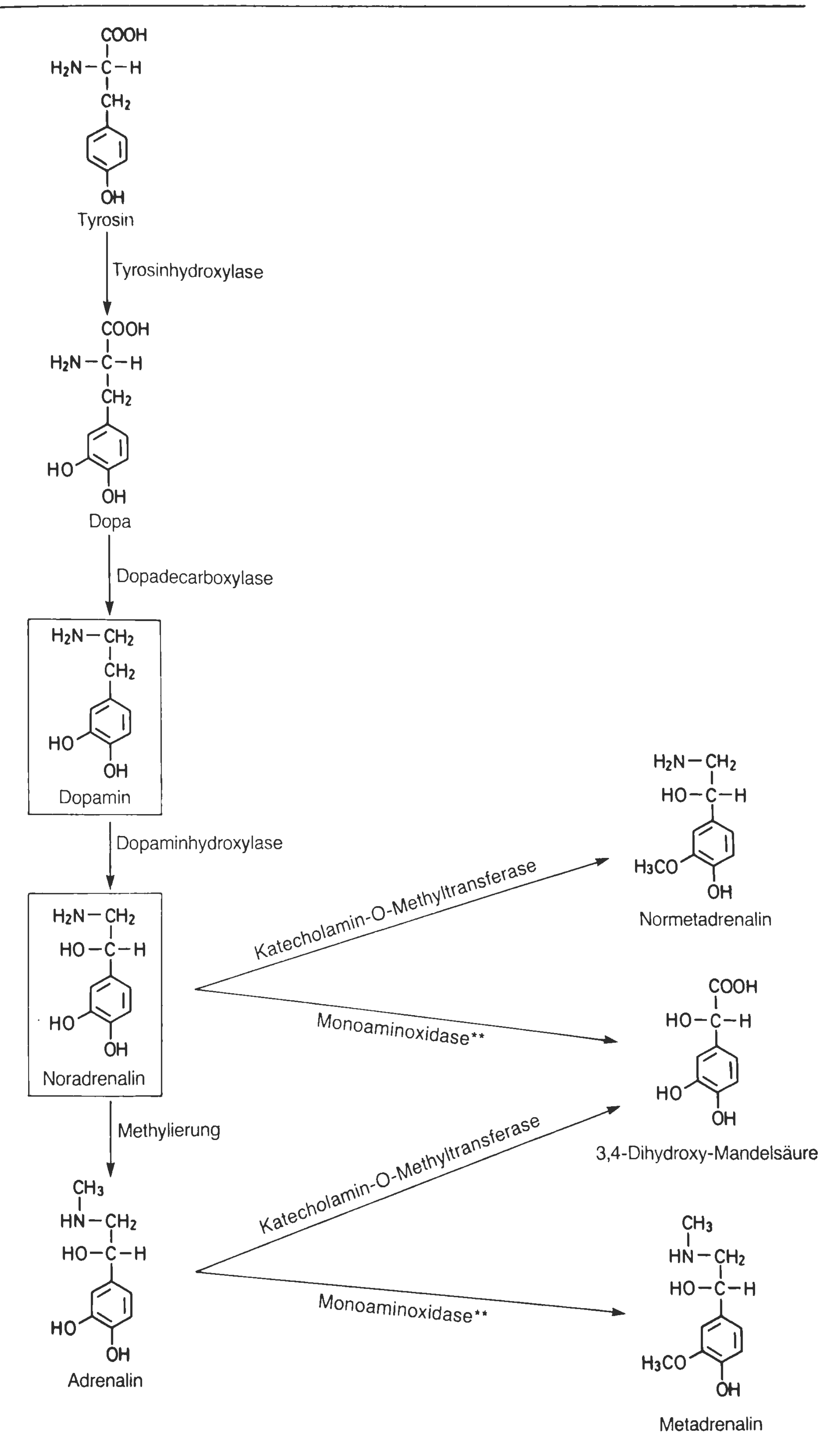


Abb. **35** Biosynthese und Metabolismus der biogenen Amine (II): Katecholamine
** = von Östrogenen gehemmt.

telle Befunde bestätigen die Beteiligung von Noradrenalin und Dopamin an den Regulationsmechanismen der Gonadotropinsekretion (673, 339). Beispielsweise wird der Noradrenalinumsatz im Hypothalamus durch eine Ovarektomie gesteigert (639) und durch eine Östrogenbehandlung verringert (108). Ähnliche Beobachtungen liegen auch für Dopamin vor (339, 184). Die Aktivität der MAO, die Serotonin und Noradrenalin inaktiviert, wird von den Östrogenen gehemmt (477, 587). *Ein Östrogenmangel kann deshalb zu einem verstärkten Abbau der biogenen Amine führen.* Tatsächlich ist bei postmenopausalen Frauen die MAO-Aktivität im Plasma erhöht und kann durch eine Östrogentherapie gesenkt werden (477). Auch die Aktivität der COMT, die beim Abbau der Katecholamine eine Rolle spielt, kann über Wechselwirkungen mit den Katecholöstrogenen verändert werden. Östrogene induzieren die 5-Hydroxy-Tryptophandecarboxylase und fördern dadurch die Bildung von Serotonin. Im übrigen ist dieses Enzym Vitamin-B_6-abhängig, und es wird deshalb diskutiert, ob ein Mangel an Vitamin B_6 an der Auslösung von Depressionen beteiligt ist.

Mit tierexperimentellen Untersuchungen konnte zudem nachgewiesen werden, daß es im ZNS tatsächlich Gebiete gibt, die Östrogenrezeptoren enthalten, insbesondere im präoptischen Bereich, im Hypothalamus und in der Amygdala (390).

Zusammenhang mit klinischen Beschwerden: Im einzelnen kann eine Hemmung der Noradrenalin- oder Dopaminfreisetzung oder eine verstärkte Inaktivierung der Katecholamine zu Müdigkeit und Lethargie sowie unter bestimmten Umständen zu Depressionen führen (312, 979). Bei Frauen mit einer Vorgeschichte von leichten bzw. prämenstruellen Depressionen können sich die Störungen im Klimakterium wesentlich verstärken. Unter der Vorstellung, daß eine Hemmung der Monoaminoxidaseaktivität den Noradrenalinspiegel erhöht und dadurch eine Besserung bewirkt, wurden Östrogene zur Behandlung postmenopausaler Depressionen eingesetzt (477). Ob die beschriebenen Erfolge auf eine direkte Wirkung der Östrogene zurückgehen, ist aber umstritten.

Andererseits kann man davon ausgehen, daß ein häufiger Wechsel zwischen erhöhten und sehr niedrigen Östrogenspiegeln über wechselnde β-Endorphin- und Katecholaminaktivitäten starke Stimmungsschwankungen, Angst- und Spannungsgefühle und Reizbarkeit auslösen kann. Da eine dopaminerge Hyperfunktion vermutlich bei manchen Psychosen eine Rolle spielt, kann ein abrupter Östrogenabfall bereits bestehende psychotische Manifestationen verstärken (171). Konzentrationsschwäche, Vergeßlichkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit können nicht nur eine Folge der auf einen Östrogenmangel zurückgehenden Schlaflosigkeit sein, sondern sind möglicherweise auch mit dem Ausfall des Progesterons verbunden. Es wurde nämlich nachgewiesen, daß Progesteron, z. B. in der Lutealphase, den Alpharhythmus des EEG erhöht, die Reaktionszeit verkürzt und die mentale Leistung verbessert. Mit dem prämenstruellen Abfall des Progesterons kommt es dagegen zu einem Rückgang der Alphafrequenz, einer Zunahme der Reaktionszeit und zu einer Abnahme der mentalen Leistungsfähigkeit (476, 1006).

Kopfschmerzen können von zerebralen Gefäßen ausgehen, die in vielen zentralen Bereichen, insbesondere im Hypothalamus, von noradrenergen Neuronen innerviert sind. Eine Aktivierung dieser Neuronen kann zentrale Vasospasmen auslösen, die Kopfschmerzen verursachen können, die letzten Endes Nervosität, Reizbarkeit, Gedächtnisschwäche, Angstzustände und Depressionen zur Folge haben (265).

Schließlich kann auch *Streß* an der Auslösung verschiedener Symptome beteiligt sein. Streß erhöht die Freisetzung von β-Endorphin sowie – über eine Stimulation des CRF im Hypothalamus – die des ACTH. Gewisse Zusammenhänge ergeben sich aus der Tatsache, daß β-Endorphin und ACTH einen gemeinsamen Präkursor, das Präopiomelanocortin (POMC) haben, welcher im Nucleus arcuatus gebildet wird. Aus diesem Peptid entstehen im Hypothalamus das β-Endorphin, im Hypophysenvorderlappen ACTH und β-Lipotropin und im Hypophysenzwischenlappen das β-MSH (263). Bei ovulierenden Frauen kann übrigens ein länger anhaltender Streß auf diesem Wege durch eine verstärkte β-Endorphinaktivität die Gonadotropinsekretion hemmen und eine Amenorrhoe verursachen.

Durch die enge Vernetzung mit den hypothalamischen Bereichen, die an der Steuerung des Ovarialzyklus beteiligt sind, beeinflussen die östrogenabhängigen Veränderungen nicht nur das Wärmezentrum (s. S. 161) und das Schlafzentrum (s. S. 165), sondern auch das Appetitzentrum. *Opioide steigern den Appetit,* was die erhöhte Eßlust mancher Frauen während der Lutealphase erklärt (748, 525). Endorphine haben aber auch im Magen-Darm-Trakt physiologische Funktionen; u. a. *verringern sie die Aktivität des Dünndarms.* Deshalb kann es in der Lutealphase zur Obstipation und prämenstruell nach dem Abfall der Sexualsteroide zu Diarrhoen kommen (748, 950). Es ist bekannt, daß es unter dem Einfluß von Streß zu einer Steigerung des Appetits und der Nahrungsaufnahme kommen kann, wobei vermutlich ein streßinduzierter Anstieg der endogenen Opioide beteiligt sein dürfte.

Hitzewallungen und Schweißausbrüche

Hauptsymptome des klimakterischen Syndroms sind die *Hitzewallungen,* meist in Verbindung mit zum Teil extremen *Schweißausbrüchen.* Es handelt sich dabei um vorübergehende Episoden, die als auf- oder absteigende intensive Hitzewellen (Flashes) empfunden werden und von unterschiedlichen Körperregionen, u. a. vom Hals, Kopf oder von der Brust ausgehen (940). Gleichzeitig kommt es zu einem wellenförmigen Erröten (Flushes der Brust, der Oberarme, des Halses und des Gesichts.

Mit dem Abklingen des Hitzegefühls beginnen die Schweißausbrüche, die häufig ein Gefühl des Fröstelns oder Frierens auslösen. Sie können vor allem nachts ein Ausmaß annehmen, welches ein mehrfaches Wechseln der Bett- und Leibwäsche erforderlich macht. Je intensiver die Hitzewallung wahrgenommen wird, um so länger dauert sie und um so unangenehmer wird sie empfunden (940). Bei vielen Frauen sind die vasomotorischen Erscheinungen mit Tachykardie, Vertigo, hypertonen Episoden, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie und anderen klimakterischen Beschwerden verbunden (143).

Es ist nicht möglich, vorherzusagen, welche Frauen Hitzewallungen bekommen werden. Sie beginnen oft schon in der Prämenopause; in den ersten beiden Jahren nach der Menopause sind etwa zwei Drittel aller Frauen betroffen. Nach einem plötzlichen Eintritt der Menopause kommen Hitzewallungen seltener vor (bei 42 %) als in den Fällen, bei denen sich diese mit unregelmäßig werdenden Zyklen ankündigt (bei 70 %) (62).

Die Hitzewallungen sind in erster Linie eine *Folge des Östrogenmangels* oder – genauer ausgedrückt – eines Östrogenentzugs (s. S. 161). In der frühen postmenopausalen Phase

findet man nämlich bei den Frauen, die an vasomotorischen Symptomen leiden, signifikant niedrigere Östradiol- und Androstendionspiegel und höhere LH- und FSH-Spiegel als bei Frauen, die keine Hitzewallungen haben (353, 570). Entsprechende hormonale Veränderungen treten auch bei den Frauen auf, die schon in der Prämenopause an Hitzewallungen leiden (143).

Trotz dieses Zusammenhangs mit den Östrogen- und Androstendionspiegeln läßt sich kein Einfluß des Körpergewichts auf die Häufigkeit vasomotorischer Symptome nachweisen (353). Bei adipösen Frauen ist nämlich die adrenale Androstendionproduktion höher als bei schlanken und dessen periphere Umwandlung in Östron im Fettgewebe gesteigert (s. S. 254).

Bei 80 % der Frauen mit Hitzewallungen dauern die Beschwerden länger als 1 Jahr an, und zwar bei der Hälfte zwischen 2 und 5 Jahren und bei einem Drittel mehr als 5 Jahre (239, 455). Vereinzelt gibt es Frauen, bei denen sie sich über 10 bis 20 Jahre hinziehen können. Eine Behandlung mit Östrogenen bzw. mit Östrogen-Androgen-Kombinationen kann den Zeitraum verlängern, vor allem bei höherer Dosis (455). Dabei sollte aber bedacht werden, daß während einer Behandlung mit androgenhaltigen Präparaten die Angaben mancher Patientinnen über das Fortbestehen der Symptome von ihrem Wunsch nach einer Fortsetzung der Therapie beeinflußt sein können.

Das Auftreten von Hitzewallungen kann auch von Faktoren gefördert werden, die mit emotionalem Streß verbunden sind, z. B. durch Aufregungen, Angstgefühlen, Ärger oder Freude. Man sollte nicht vergessen, daß auch Alkohol und Koffein Hitzewallungen auslösen können. Ebenso können bestimmte Erkrankungen wie Hochdruck (aber nur tagsüber, nicht in der Nacht), Hyperthyreose, Karzinoide des Magen-Darm-Trakts, bestimmte Kleinhirntumoren usw. vasomotorische Symptome auslösen.

Die Umgebungstemperatur beeinflußt zwar nicht die Häufigkeit der Hitzewallungen, wohl aber deren Dauer; *je wärmer die Umgebung ist, um so länger hält das Hitzegefühl an* (940).

Normalerweise ist die Dauer der Hitzewallungen recht kurz, im Durchschnitt etwa 3 Minuten (940), und schwankt zwischen 1 und 6 Minuten. Bei manchen Frauen können sie sich aber auch über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde hinziehen, wobei es zu einem unregelmäßigen Auf- und Abschwellen des Hitzegefühls, des Schwitzens und der Herzfrequenz kommt.

Verlauf der Hitzewallungen

Bei den Hitzewallungen handelt es sich eindeutig um ein vasomotorisches Symptom, bei dem es neben den subjektiven Empfindungen zu objektiv meßbaren Veränderungen der Herzfrequenz, der peripheren Durchblutung und Temperatur bzw. anderer Parameter kommt, die vermutlich von Vorgängen innerhalb des Thermoregulationszentrums im Hypothalamus ausgelöst werden.

Die Hitzewallung beginnt mit einer *vermehrten Adrenalinausschüttung*, die zu einem Anstieg des Adrenalinspiegels von durchschnittlich 24 auf 58 pg/ml führt. Dies kann ein Gefühl des Unbehagens auslösen, so daß sich bei der Frau die Hitzewallung ankündigt, bevor sie eigentlich merkbar ist. Gleichzeitig *erhöht sich die Herzfrequenz* um etwa

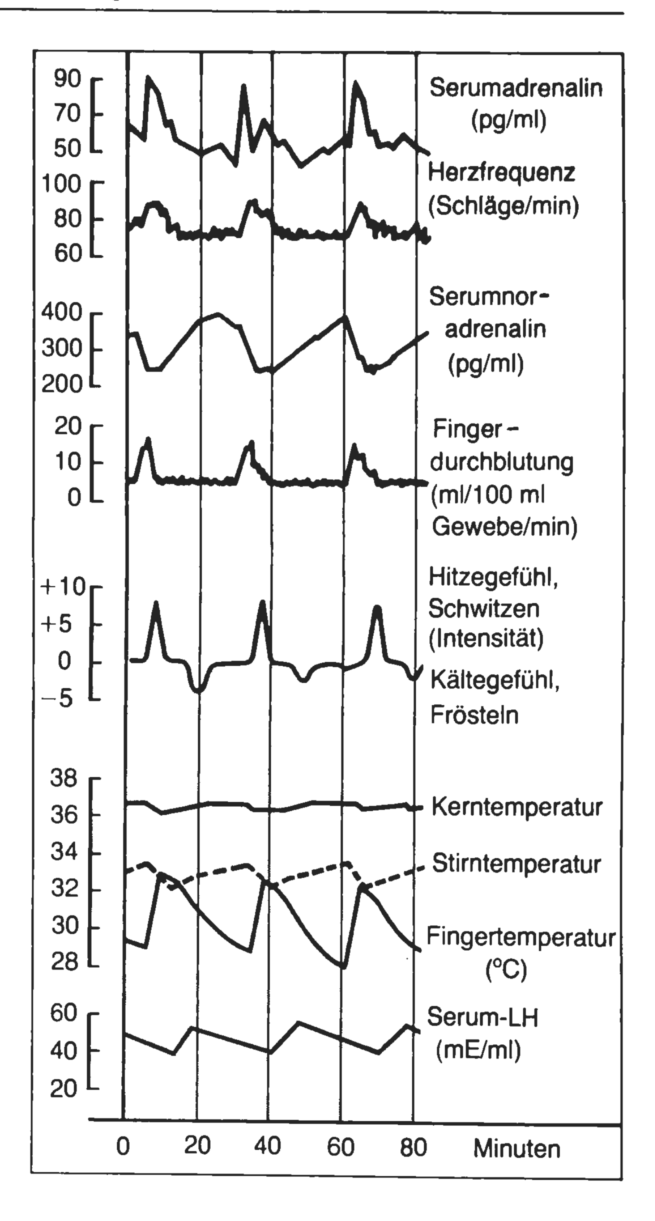


Abb. **36** Veränderungen bei verschiedenen physiologischen Parametern während der Hitzewallungen (492).

20 Schläge pro Minute (Abb. **36**). Der Blutdruck ist aber während und nach der Hitzewallung nicht verändert (313). Etwa um die gleiche Zeit erfolgt ein rascher Anstieg des Serumneurotensins auf den doppelten, gelegentlich sogar den 10fachen Wert (491). Etwa 30 Sekunden später kommt es zu einem Abfall des Noradrenalinspiegels von durchschnittlich 354 auf 212 pg/ml. Die davon ausgehende Vasodilatation in der Haut, insbesondere der Finger und Zehen, verursacht eine verstärkte periphere Durchblutung (492).

Dadurch erfolgt ein steiler Anstieg der Hauttemperatur, die an den Fingern besonders auffällig ist, sowie – als Folge der Schweißabsonderung – eine meßbare Verringerung des elektrischen Widerstands bzw. eine Erhöhung der Leitfähigkeit der Haut (Abb. **36** und **37**). An den Fingern schwanken die Temperaturen zwischen 27 und 33 °C, während z. B. die Temperatur an der Stirn erheblich geringere Unterschiede aufweist, obwohl hier die Temperaturänderung früher meßbar ist (492).

Das subjektive Gefühl der Hitzewallung tritt durchschnittlich 42 Sekunden nach der Zunahme der Herzfrequenz, d. h. unmittelbar nach der Verstärkung der peripheren

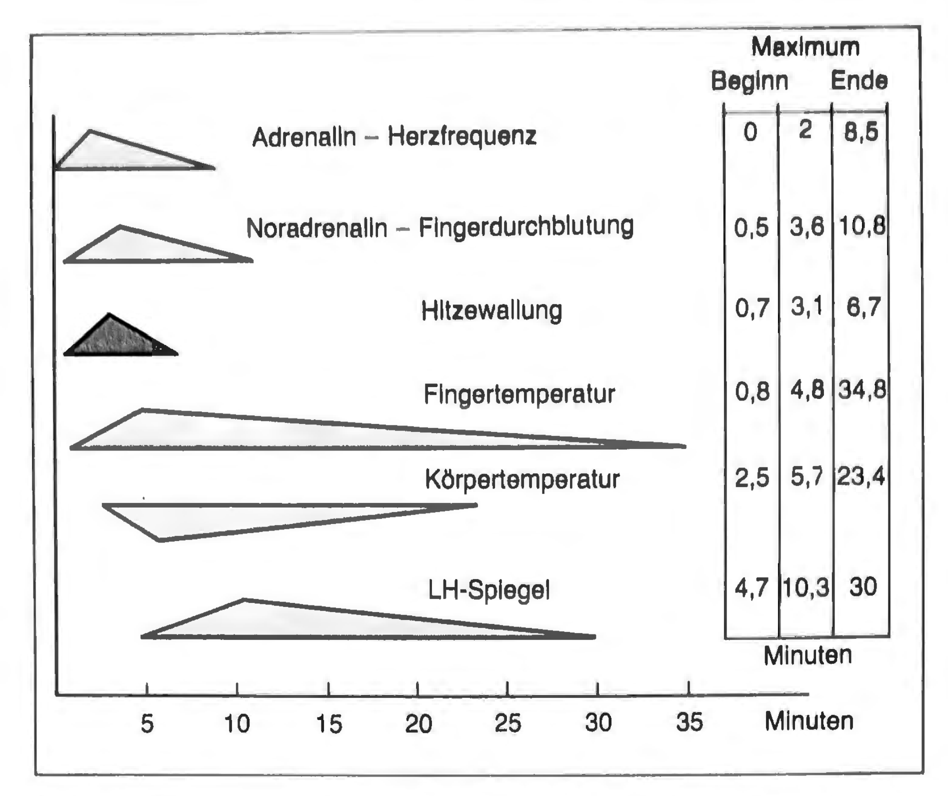


Abb. **37** Zeitlicher Verlauf verschiedener physiologischer Parameter während einer Hitzewallung (492).

Durchblutung, auf. Es nimmt innerhalb von 3 Minuten an Intensität zu und geht dann zurück, oft gefolgt von einem Gefühl des Fröstelns. Das subjektive Gefühl korreliert dabei nicht mit der absoluten Temperaturdifferenz in der Oberflächenhaut, d. h. man fühlt keinen Unterschied zwischen einem Anstieg um 0,5°C und einem Anstieg um 5°C, wohl aber mit der Herzfrequenz, der Fingerdurchblutung und dem Schwitzen. Als Folge der Wärmeabgabe während der verstärkten peripheren Durchblutung und des Schweißausbruchs sinkt die Kerntemperatur geringfügig ab. Dies dürfte die Ursache des vorübergehenden Kältegefühls und des Fröstelns sein (allerdings erst dann, wenn sich nach der vorübergehenden Störung im hypothalamischen Temperaturzentrum der normale Sollwert wieder eingestellt hat).

Der LH-Spiegel steigt erst einige Minuten nach Beginn der Hitzewallung an (Abb. **37**), so daß die Erhöhung der pulsatilen LH-Sekretion – entgegen der früher vorherrschenden Ansicht – *nicht als Ursache der Hitzewallungen in Frage kommt*. Der Anstieg des LH-Spiegels setzt etwa 4 Minuten nach dem Beginn der Hitzewallung ein und steigt innerhalb der folgenden 6 Minuten von z. B. 40 mE/ml auf ein Maximum von 56 mE/ml an, bevor er dann allmählich abfällt (Abb. **37**).

Eine halbe Stunde nach dem Beginn der Hitzewallung hat der LH-Spiegel seinen Ausgangswert wieder erreicht.

Ätiologie der Hitzewallungen

Abgesehen von der bereits erwähnten zeitlichen Diskrepanz – der LH-Spiegel steigt erst nach Beginn der Hitzewallung an – konnte auch klinisch kein Kausalzusammenhang zwischen den beiden Phänomenen gefunden werden. Beispielsweise treten vasomotorische Symptome bei postmenopausalen Frauen mit hypophysärer Insuffizienz, nach Hypophysektomie oder nach chronischer Behandlung mit einem potenten LH-RH-Analog auf, obwohl in diesen Fällen die LH-Serumkonzentration entweder unmeßbar niedrig oder zumindest stark unterdrückt ist (613, 638, 138). Andererseits haben Frauen mit Gonadendysgenesie ähnlich hohe Gonadotropinspiegel wie postmenopausale Frauen; Hitzewallungen treten bei ihnen erst auf, *wenn sie mit Östrogenen behandelt wurden* und diese dann abgesetzt werden. Man nimmt deshalb an, daß die vasomotorischen Symptome nicht durch ein Fehlen der Östrogene, sondern durch einen *Östrogenentzug* ausgelöst werden. Werden die Hitzewallungen nicht behandelt, so paßt sich der Hypothalamus und das ZNS allmählich, oft über einen langen Zeitraum, an die veränderten endokrinen Bedingungen an und die Symptome verschwinden.

Der Mechanismus, der den vasomotorischen Erscheinungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Da die Hitzewallungen synchron mit der pulsierenden Freisetzung von LH-RH aus dem Hypothalamus verlaufen und damit auch – mit vierminütiger Verspätung – mit der LH-Sekretion korrelieren, nimmt man an, daß in beiden Fällen die gleiche Störung im Bereich des Hypothalamus auslösendes Moment ist (239). Übrigens konnte bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen keine erhöhte LH-RH-Sekretion festgestellt werden (737).

Sowohl das Thermoregulationszentrum als auch LH-RH-Neuronen sind in der präoptischen Region und im vorderen Hypothalamus in enger Nachbarschaft lokalisiert. Man kann davon ausgehen, daß die Körpertemperatur durch ein Feedback-System gesteuert wird, mit dessen Hilfe bei Unter- oder Überschreiten eines bestimmten Richtwertes die entsprechenden Reaktionen des Körpers zur Korrektur ausgelöst werden. Bei Überschreiten dieses Richtwertes antwortet der Organismus mit einem Anstieg der Herzfrequenz und über eine kutane Vasodilatation mit einer verstärkten peripheren Durchblutung. Auf diese Weise kann mit Unterstützung durch Schweißabsonderung Wärme an die Umgebung abgegeben werden, bis die Körpertemperatur auf den Sollwert zurückgegangen ist. Der Richtwert, der die Aktivität des thermoregulierenden Zentrums im Hypothalamus steuert, wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflußt, zu denen auch die Sexualsteroide zählen (z. B. Temperaturanstieg in der Lutealphase unter dem Einfluß des Progesterons). Vermutlich senken Noradrenalin, Histamin, Dopamin und ß-Endorphin den thermalen Richtwert ab, während Serotonin und Prostaglandine ihn anheben.

Bei den klimakterischen Hitzewallungen kann es sich aber nicht um eine kompensatorische Reaktion zur Wärmeabgabe handeln, da die Körpertemperatur zunächst völlig normal ist. Man nimmt deshalb an, daß es durch Störungen in den hypothalamischen Zentren, insbesondere hinsichtlich ihrer Neurotransmitteraktivität, die von einem relativen Östrogenmangel ausgeht (s. S. 153), zu einem kurzzeitigen Verstellen des normalen Sollwertes im Temperaturzentrum auf tiefere Temperaturen kommt. Dadurch ist der Körper plötzlich relativ zu warm, und es entsteht ein subjektives Hitzegefühl; die entsprechende Wärmeabgabe wird durch die kutane Vasodilatation und den Schweißaus-

bruch bewirkt. Infolgedessen nimmt die Kerntemperatur etwas ab. Da das Verstellen des Temperaturrichtwertes nur vorübergehend ist, folgt dem Wärmeverlust ein Gefühl des Frierens, wenn das Thermoregulationszentrum wieder zum normalen Sollwert zurückkehrt und nun die Kerntemperatur aufgrund der vorherigen Wärmeabgabe zu niedrig ist.

Übrigens kann ein Verstellen des Richtwertes auf höhere Temperaturen u. a. durch ein Pyrogen verursacht werden. Durch erhöhte Wärmeproduktion mit Hilfe von Frösteln und durch einen verringerten Wärmeverlust aufgrund kutaner Vasokonstriktion steigt die Kerntemperatur auf den neuen erhöhten Sollwert an: Es kommt zum Fieber.

Bei der Auslösung der vasomotorischen Reaktion dürften auch neurotensinähnliche Peptide beteiligt sein, da im Thermoregulationszentrum neurotensinhaltige Neuronen vorhanden sind und zu Beginn der Hitzewallungen vermehrt Neurotensin freigesetzt wird, welches peripher eine Vasodilatation und eine Erhöhung der Herzfrequenz verursacht (491).

Auch wenn bei der heterogenen Symptomatik des klimakterischen Syndroms die endogenen Opiate eine wichtige ätiologische Rolle spielen, so müssen die Hitzewallungen nicht unbedingt durch ein β-Endorphindefizit ausgelöst werden, obwohl sie neben den Schlafstörungen die einzigen von einem Östrogenmangel spezifisch abhängigen klimakterischen Beschwerden sind (208). Es treten nämlich bei vielen ovarektomierten Frauen keine Hitzewallungen auf, obwohl der β-Endorphinspiegel stark abfällt (836). Auch bei Frauen mit sekundärer hypothalamischer Amenorrhoe als Folge von psychischem Streß oder Gewichtsreduktion kommt es trotz sehr niedriger Östrogenspiegel nicht zu Hitzewallungen (300).

Die Tatsache, daß unmittelbar nach den Hitzewallungen der β-Endorphinspiegel bei postmenopausalen Frauen signifikant ansteigt (15), deutet darauf hin, daß auch die β-Endorphinaktivität im ZNS von anderen Faktoren als den Sexualsteroiden gesteuert wird. Vermutlich werden die vasomotorischen Erscheinungen auch durch eine Störung der Neurotransmitteraktivität, z. B. durch eine Verstärkung der Noradrenalinwirkung, ausgelöst (612). Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin, möglicherweise auch Dopamin, spielen eine funktionelle Rolle bei der Thermoregulation. Es ist vorstellbar, daß über eine verstärkte Noradrenalinwirkung entfernte Effektoren außerhalb des Hypothalamus aktiviert werden, die eine Wärmeverlustreaktion auslösen.

Das Nachlassen oder Aufhören der Hitzewallungen nach mehreren Monaten oder Jahren könnte mit einer allmählichen Desensitivierung der Neurotransmitterrezeptoren erklärt werden, die aufgrund der langfristig gesteigerten Neurotransmitteraktivität im Sinne eines Anpassungsprozesses stattfindet. Ein langdauerndes Östrogendefizit kann nämlich zu einer *Desensitivierung östrogenabhängiger neuronaler Mechanismen* führen.

Schlafstörungen

Schlafstörungen treten bei Frauen in der Postmenopause sehr häufig auf. Zum überwiegenden Teil, in etwa 60 % der Fälle, sind die Aufwachphasen von Hitzewallungen begleitet. Umgekehrt sind aber praktisch alle nächtlichen Hitzewallungen mit einer Aufwachphase verbunden (251).

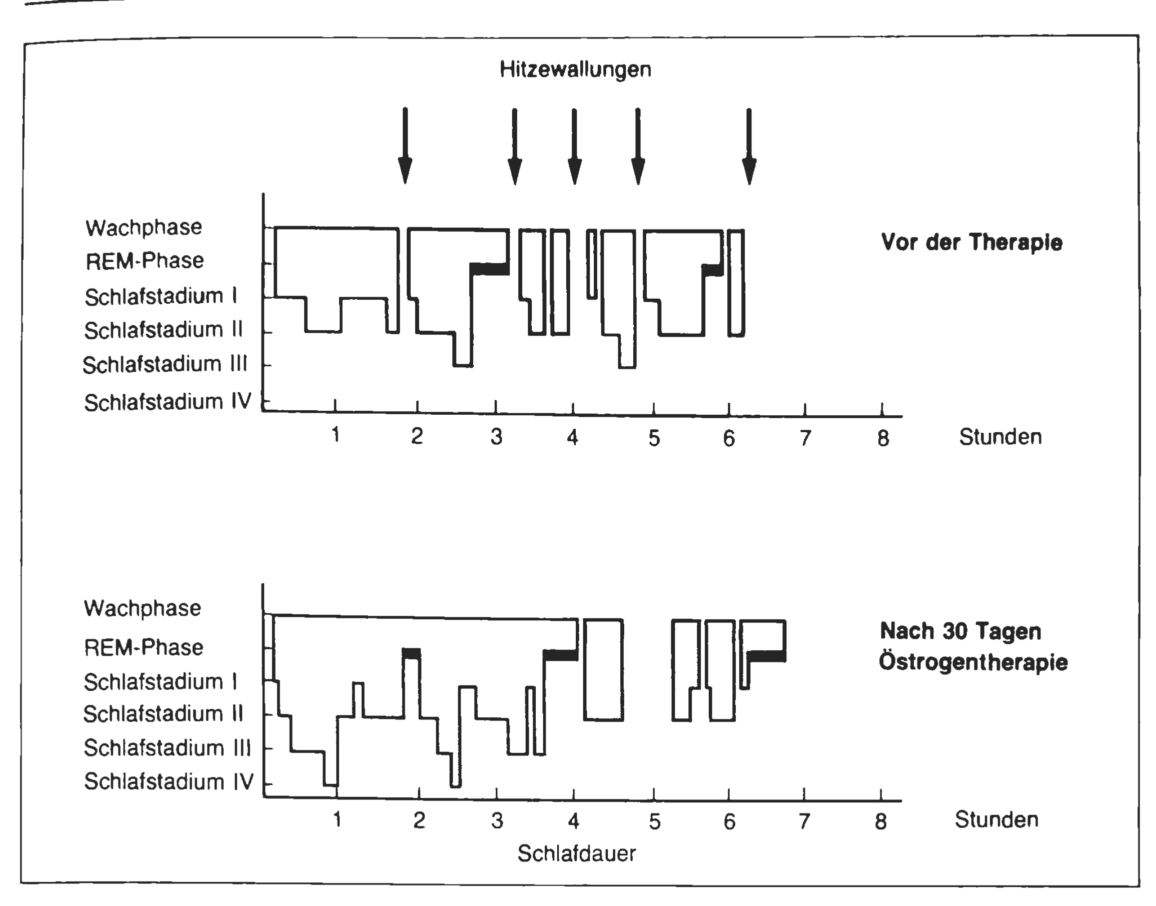


Abb. **38** Schlaf-Wach-Zyklen einer postmenopausalen Frau vor und während einer hochdosierten Östrogenbehandlung (251).

Beim normalen nächtlichen Schlaf werden in zyklischer Weise nacheinander verschiedene Stadien unterschiedlicher Schlaftiefe durchlaufen, wobei es mehrere Male zu kurzen Aufwachperioden kommt (Abb. **38**).

Während eines nächtlichen Schlafes von z. B. 6 Stunden Dauer werden durchschnittlich 5 dieser Schlaf-Wach-Zyklen, die sich über einen Zeitraum von etwa 90 Minuten erstrekken, durchlaufen. Während der 15minütigen Einschlafphase geht die Körpertemperatur leicht zurück, Atmung und Herzfrequenz werden langsamer und die Muskel entspannen sich. Ungefähr 30 Minuten nach Beginn des Schlafes wird über das Stadium II eine Tiefschlafphase (Stadium III und IV) erreicht. Danach wird der Schlaf wieder leichter und geht über das Stadium II in die REM-Phase („rapid-eye-movement") über, die gleichzeitig die Traumphase darstellt. Nun kommt es zu schnellen Augenbewegungen, zu einer variablen Atem- und Herzfrequenz und zu einem wechselnden Blutdruck, wie dies auch im Wachzustand der Fall ist. Mit Ausnahme der Gesichtsmuskeln bleibt die Muskulatur entspannt, doch ist die Blutversorgung des Gehirns erhöht und die Körpertemperatur gesteigert. Am Ende der REM-Phase kann es zu einer kurzen Wachperiode kommen, an die man sich aber nicht erinnert. Danach beginnt wieder ein neuer Schlafzyklus bis zum Tiefschlaf und zurück zu einer erneuten REM-Phase. Die Phasen des Tiefschlafs treten praktisch nur in der ersten Hälfte des nächtlichen Schlafs auf. Dafür verlängern sich die REM-Phasen, die zunächst zwischen 5 und 15 Minuten dauern, in der zweiten Hälfte des Schlafs auf bis zu 40 Minuten (738).

	Plazebo	Östrogene
Einschlafzeit	19,1 ± 6,1 min	12,2 ± 8,6 min
Gesamtschlafdauer	426,2 ± 55,6 min	438,3 ± 43,2 min
Gesamte REM-Zeit	70,4 ± 9,7 min	95,4 ± 14,8 min
Anteil der REM-Zeit	16,5 ± 1,1 %	21,7 ± 2,1 %
Anteil der Aufwachzeit	13,7 ± 2,2 %	10,4 ± 1,9 %
Anteil Stadium I	10,2 ± 1,3 %	10,9 ± 1,7 %
Anteil Stadium II	40,3 ± 2,1 %	38,3 ± 2,1 %
Anteil Stadium III	11,0 ± 1,0 %	10,4 ± 1,2 %
Anteil Stadium IV	8,3 ± 1,3 %	8,3 ± 1,1 %

Tabelle **16** Die Wirkung einer vierwöchigen Behandlung mit täglich 0,625 mg konjugierter Östrogene auf den Schlaf-Wach-Rhythmus postmenopausaler Frauen (804).

Treten bei klimakterischen Frauen während des Schlafs Hitzewallungen auf, so kommt es innerhalb von 5 Minuten vor oder nach dem Beginn der vasomotorischen Symptome zu einer Aufwachphase (251). Möglicherweise hängt dies mit der vermehrten Adrenalinausschüttung und der Zunahme der Herzfrequenz zusammen, die die Hitzewallungen einleiten (s. Abb. **37**).

In den meisten Fällen treten die meßbaren Veränderungen beim Hautwiderstand oder bei der Hauttemperatur 35 bis 48 Sekunden nach dem Aufwachen auf. Der weitere Ablauf der vasomotorischen Vorgänge entspricht dem der Hitzewallungen während des Tages (251).

Die Schlafstörungen während des Klimakteriums äußern sich in einer Verlängerung der Einschlafzeit, in häufigen Unterbrechungen der Schlaf-Wach-Zyklen und oft in einer Abnahme der Schlaftiefe. Die REM-Phasen treten deutlich seltener auf und sind kürzer, so daß die gesamte REM-Zeit um etwa 25 % verringert ist (Tab. **16**). Dies ist eine der Hauptursachen für die Abnahme der Leistungsfähigkeit, da die REM-Phasen für die Erholung während des Schlafs von größter Bedeutung sind.

Schlaflosigkeit ist kein spezifisches Phänomen der Postmenopause. Man schätzt, daß in den USA 13 % der Männer und 26 % der Frauen über 30 Jahre an Schlafstörungen leiden. Sie nehmen aber mit dem Alter zu und erreichen im 5. Lebensjahrzehnt ein Plateau.

Im allgemeinen unterschätzt man aber seine Gesamtschlafdauer und überschätzt die Einschlafzeit. Auch die Zahl der Aufwachphasen wird erheblich unterschätzt, da man sich meist nicht an sie erinnert (804, 135). Beschwerden über Schlaflosigkeit sollten mit einer gewissen Skepsis aufgenommen werden. Denn etwa die Hälfte der Frauen, die angeblich an Schlaflosigkeit leiden, haben eine normale Einschlafzeit und Schlafdauer (135). Andererseits beeinflußt eine Verringerung der Gesamtschlafzeit postmenopausaler Frauen von normalerweise 6,25 Stunden auf 5,5 Stunden – auch über einen längeren Zeitraum – die Stimmung und Leistungsfähigkeit nicht nennenswert. Demnach ist nicht der Schlafmangel an sich die Ursache von Müdigkeit, Reizbarkeit und verringerter Leistungsfähigkeit, sondern vielmehr die häufigen Unterbrechungen der Schlaf-Wach-Zyklen und der REM-Phasen, die bei chronischen Schlafstörungen die psychischen, affektiven und kognitiven Funktionen verändern (135).

Atemstörungen und mangelnde Sauerstoffversorgung (Apnoe) sind bei Frauen vor dem 50. Lebensjahr sehr selten, während sie bei Männern relativ häufig auftreten. Nach der Menopause leiden jedoch viele Frauen (etwa 70 %) an Apnoe, und man nimmt an, daß

hierbei auch *das Fehlen des Progesterons eine Rolle spielt.* Denn man kann durch Gabe von täglich 30 mg Medroxyprogesteronacetat die Dauer des Apnoemaximums reduzieren. Möglicherweise sind auch hormonabhängige Veränderungen im pharyngealen Bereich beteiligt (85).

Ätiologie der Schlafstörungen

Es ist bekannt, daß es schlafabhängige Veränderungen der Serumspiegel von STH, PRL, LH und FSH gibt. STH steigt während der Tiefschlafphase an, der meist die REM-Phase folgt. Die pulsierende LH-Sekretion geht während der ersten Hälfte des nächtlichen Schlafs zurück und steigt während der REM-Phasen an. Auch der Anstieg des PRL während des Schlafs dürfte mit den zyklischen REM- bzw. Non-REM-Phasen zusammenhängen (338, 459, 458).

Trotzdem kann man die Schlafstörungen postmenopausaler Frauen nicht mit den Veränderungen der Serumspiegel dieser Hormone in einen kausalen Zusammenhang bringen. Wie die Hitzewallungen scheinen auch diese Beschwerden von Störungen im Hypothalamus und in anderen zentralen Regionen auszugehen, die ihre Ursache in einem Östrogenmangel haben. Die beim Schlaf ablaufenden Zyklen werden von den Katecholaminen, vor allem von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin gesteuert, wobei Noradrenalin hauptsächlich die REM-Phasen und Serotonin den Tiefschlaf kontrollieren; eine Erhöhung der Noradrenalinaktivität im Vergleich zur Serotoninaktivität scheint den REM-Schlaf zu fördern. Da ein relativer Östrogen- und Progesteronmangel die Aktivität der Neurotransmitter bzw. der endogenen Opiate verändert, lassen sich Schlafstörungen, Hitzewallungen und andere Symptome ebenso wie der Anstieg der Gonadotropine auf gleiche oder ähnliche zentrale Störungen zurückführen.

Einen wichtigen Hinweis auf die ätiologische Rolle eines Östrogenmangels bei den Schlafstörungen stellt die positive Wirkung einer Östrogenbehandlung dar. Im Gegensatz zu den meisten Schlafmitteln, die zwar die Einschlafzeit, aber auch die REM-Phasen verkürzen, bessert eine Östrogentherapie die Schlaflosigkeit, indem sie die *Einschlafzeit sowie die Zahl und Dauer der Aufwachphasen reduziert und die Schlaftiefe, den Anteil des REM-Schlafs und die Gesamtschlafdauer erhöht* (804, 251) (s. Abb. **38** und Tab. **16**).

Therapie des klimakterischen Syndroms

Ähnlich problematisch wie eine genaue Diagnose des klimakterischen Beschwerdebildes ist die Beurteilung eines echten Therapieerfolges, insbesondere bei prämenopausalen Frauen. Für die Art der Behandlung ist es sehr wichtig, ob ein Östrogenmangel besteht oder nicht. Darüber hinaus hat man bei Doppelblindversuchen festgestellt, *daß Plazebos kurzfristig ebenso wirksam sein können wie eine Hormontherapie.* Aus diesem Grund ist zur Überprüfung eines Therapieerfolges nur eine Langzeitstudie in Form eines plazebokontrollierten Doppelblindversuchs sinnvoll (14, 232, 129, 878). Über den Mechanismus der kurzfristigen positiven Wirkung eines Plazebos, die bei längerer Behandlungsdauer verschwindet, ist wenig bekannt; möglicherweise sind dabei die Endorphine beteiligt (928).

Die klimakterischen Beschwerden, insbesondere die vasomotorischen Symptome, sind eine vorübergehende Erscheinung; sie treten bei den meisten Frauen während eines Zeitraums von 1 bis 3 Jahren auf. Wenn die Hitzewallungen aufhören, d. h. nach Absetzen der Therapie nicht wieder in Erscheinung treten, dann ist eine Hormonbehandlung nur indiziert, wenn Beschwerden wie eine Atrophie des Urogenitaltrakts oder eine Osteoporose vorliegen. In solchen Fällen kann eine Östrogentherapie über eine Anzahl von Jahren fortgesetzt werden. Werden Östrogene zur Prophylaxe der Osteoporose eingesetzt, so kann dies über einen sehr langen Zeitraum notwendig sein.

Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Eine Östrogenbehandlung hat nur dann Aussicht auf einen guten Erfolg, *wenn tatsächlich ein Östrogendefizit vorhanden ist*. Dies ist meist dann der Fall, wenn Hitzewallungen und Schlafstörungen auftreten. Ein sicherer Hinweis auf einen Östrogenmangel sind atrophische Erscheinungen im Urogenitalbereich. Treten die vermeintlichen klimakterischen Symptome in der Prämenopause auf, ohne daß auch über Hitzewallungen berichtet wird, dann verspricht eine Östrogenbehandlung keinen Erfolg. Grundsätzlich ist eine *undifferenzierte Östrogentherapie als Allheilmittel gegen jedes klimakterische Symptom abzulehnen* (919).

Die Dauer einer Östrogenbehandlung orientiert sich an der Notwendigkeit, d. h. am Auftreten von Symptomen bzw. am Erfolg. Bei einer langfristigen Therapie, wie z. B. bei Osteoporose, muß damit gerechnet werden, daß mehr als die Hälfte der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren mit der Östrogeneinnahme aufhört. Die wichtigsten Gründe dafür sind entweder das Verschwinden der Symptome, das Ausbleiben einer echten Besserung oder das Auftreten von Nebenwirkungen wie Blutungen, Mastodynie, Kopfschmerzen und Übelkeit bzw. eine „Tablettenmüdigkeit“. In manchen Fällen zwingt ein Hochdruck zum Absetzen, gelegentlich steckt auch unterschwellig Krebsangst dahinter.

Bei einer zyklischen Therapie kann die Möglichkeit der Beendigung der Behandlung durch Beobachtung der Symptome in den einnahmefreien Intervallen abgeschätzt werden. Wenn sie während dieser Tage nicht mehr auftreten, kann man in den meisten Fällen mit der Östrogeneinnahme aufhören. Es empfiehlt sich, die Frauen von Anfang an darüber zu informieren, daß es an den Tagen ohne Medikamente zum Wiederauftreten oder zur Verstärkung klimakterischer Symptome kommen kann. Es gibt Frauen, bei denen nach einer 5- bis 10jährigen Östrogenbehandlung nach Absetzen die Hitzewallungen wieder auftreten, und zwar mit einer Häufigkeit und Intensität wie vor Beginn der Östrogentherapie (940).

Wurde die Östrogenbehandlung nur wegen der klimakterischen Beschwerden durchgeführt, so kann sie beendet werden, sobald diese verschwunden sind und keine anderen Gründe für eine Fortsetzung sprechen. Solange aber die Patientinnen Vorteile von einer Hormontherapie haben (Osteoporose, Genitalatrophie), sollte sie fortgeführt werden.

Grundsätzlich sollte die *niedrigste wirksame Dosis* verabreicht werden. Das bedeutet, daß die Dosierung individuell angepaßt werden muß. Man beginnt im allgemeinen mit einer sehr niedrigen Dosis, z. B. 0,3 mg konjugierte Östrogene oder 1 mg Östradiol und erhöht bei nicht ausreichendem Erfolg die Dosis, mit anderen Worten, man sollte die Östrogendosis gegen die Beschwerden austitrieren. Wenn aufgrund bestimmter Störun-

gen mit höheren Dosierungen begonnen werden mußte, so sollte nach Eintreten eines deutlichen Erfolges die Dosis allmählich reduziert werden, bis eine *Minimaldosis* erreicht ist, mit der die Beschwerden kontrolliert werden können (441). Aus diesem Grunde empfiehlt sich nach 3 Monaten Therapie eine Überprüfung des Erfolgs bzw. eine Kontrolle der Wirkungen.

Es gibt Hinweise darauf, daß Frauen mit Untergewicht schneller und besser auf eine Östrogentherapie ansprechen, während gut ernährte Frauen eine höhere Dosis und eine längere Behandlung benötigen. Dies macht sich auch beim Vaginalabstrich und im Blutungsverhalten bemerkbar. Bei Frauen mit Untergewicht kann es beispielsweise während der Behandlung mit Östriol zur Endometriumproliferation und zu Durchbruchsblutungen kommen (933).

Bei Frauen, die älter als 65 Jahre sind, *sollte eine Östrogentherapie nur in Ausnahmefällen begonnen werden;* bei einer bereits langfristig laufenden Behandlung können dagegen die Östrogene auch über diesen Zeitpunkt hinaus verordnet werden. Allerdings sind in diesem Alter die Symptome meist nicht mehr so gravierend.

Wenn eine Frau länger als 5 Jahre bei der Östrogeneinnahme bleibt, kann man davon ausgehen, daß die Besserung der Beschwerden durch die Therapie erheblich ist. Dies ist meist dann der Fall, wenn die Symptome vor Beginn der Behandlung besonders schwer waren (441).

Werden Frauen mit klimakterischen Beschwerden nicht behandelt, so dauern die Symptome im Durchschnitt 4,5 Jahre an, wobei aber die Hälfte der Frauen schon nach knapp 3 Jahren beschwerdefrei ist. Eine Behandlung mit östrogenhaltigen Präparaten kann diesen Zeitraum verlängern, und zwar durchschnittlich um 9 Monate (455). Dies scheint aber bei niedrigen Dosierungen weniger der Fall zu sein. Werden Kombinationen von Östrogenen mit Androgenen verwendet, so wünschen viele Frauen die Fortsetzung der Therapie über eine längere Zeit (s. S. 67).

Die Wirkung einer Östrogenbehandlung auf die vasomotorischen Symptome und andere klimakterische Beschwerden ist dosisabhängig (Abb. **39**). Mit steigender Dosierung kommt es zu einer zunehmenden Besserung des Kupperman-Index, wie in einem plazebokontrollierten Doppelblindversuch gezeigt werden konnte (434). Werden aber z. B. nach einer dreijährigen Therapie die Östrogene abgesetzt, so kann es zu einem reboundartigen Wiederauftreten der klimakterischen Symptome kommen, die um so stärker sind, je höher zuvor die Östrogendosis war (Abb. **39**). Erst etwa 6 Monate nach Absetzen normalisiert sich diese Reaktion und die Beschwerden erreichen das Ausmaß wie vor der Behandlung. *Die Wirkung ist von den erzeugten Östradiolspiegeln abhängig;* bei durchschnittlich 60 pg/ml werden die Hitzewallungen auf die Hälfte reduziert, bei 120 pg/ml verschwinden sie völlig (868).

Im allgemeinen führt eine Substitution mit 1,25 mg konjugierter Östrogene, 2 mg Östradiol oder 2 mg Östradiolvalerat innerhalb von 3 Monaten zu einer deutlichen Besserung oder sogar zum Verschwinden der Hitzewallungen und verschiedener anderer Beschwerden (143, 593, 351, 388, 348, 332). Häufig genügen auch geringere Dosen, z. B. 0,625 mg konjugierte Östrogene oder 1 mg Östradiol, die die Hitzewallungen bei über 60 % bessern und bei beinahe 20 % zum Verschwinden bringen (544, 332). Äthinylöstradiol und Mestranol (10 bis 20 μg) haben eine vergleichbare Wirkung, *sind aber wegen ihrer Wirkung auf den hepatischen Metabolismus weniger zu empfehlen.*

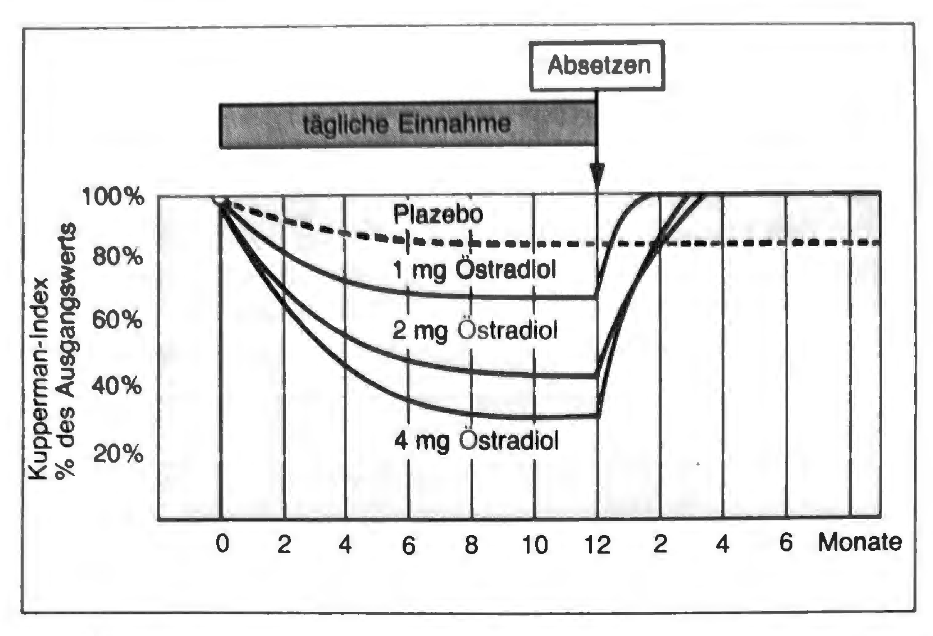


Abb. **39** Dosisabhängige Besserung der klimakterischen Beschwerden durch eine Behandlung mit Östradiol (434).

Die transdermale Gabe von Östradiol (4 mg alle 3 Tage) mittels Pflaster reduziert innerhalb von 3 Wochen die Zahl der Hitzewallungen von 8 auf 3 täglich sowie nach 3 Monaten auf 0,5 (680, 709). Auch die Schlafstörungen, die Reizbarkeit und das Konzentrationsvermögen werden verbessert (680, 511). Bei Anwendung höher dosierter Östradiolpflaster (8 mg), die in ihrer Wirkung der Einnahme von 0,625 bis 1,25 mg konjugierter Östrogene entsprechen, ist wegen der Proliferation des Endometriums eine zusätzliche zyklische Gestagengabe zu empfehlen.

Eine Besserung der Hitzewallungen um 60 bis 70 % erreicht man auch durch die Applikation östrogenhaltiger Vaginalringe aus Silastic, die Östradiol in konstanter Rate an die Vaginalschleimhaut abgeben (847).

Östriol, das vor allem hinsichtlich seiner Wirkung auf das Endometrium eine deutlich schwächere Östrogenwirkung hat, führt in Dosierungen zwischen 2 und 4 mg bei über 80 % der Frauen und mit einer Dosis von 6 mg bei fast 90 % zu einer Besserung der Hitzewallungen und Schweißausbrüche (933, 1002). Allerdings sind 2 oder 4 mg Östriol in dieser Hinsicht weniger wirksam als 0,625 oder 1,25 mg konjugierte Östrogene (332). Auch beim Östriol hängt die Besserung der vasomotorischen Symptome von der Dosis ab, wobei die Wirkung schon nach einem Monat eintritt; bei einer Dosis von 2 mg sinkt der Kupperman-Index von 35 auf 20, mit 4 bzw. 6 mg auf 10 und mit 8 mg auf etwa 5 (916). Bei der Anwendung des Östriols ist aber zu beachten, daß *es in höherer Dosierung nach einiger Zeit zu einer Proliferation des Endometriums führen kann.* Beispielsweise findet man mit 8 mg Östriol täglich nach 2 Wochen noch keine Proliferation, wohl aber nach 4wöchiger Behandlung. Dabei kommt es nur selten zu uterinen Blutungen (916).

Neben den Hitzewallungen und Schweißausbrüchen können Östrogene, z. B. 0,625 mg konjugierte Östrogene, auch bei Schlaflosigkeit helfen, denn sie erleichtern das Einschlafen, verkürzen die Aufwachphasen und verlängern die REM-Phasen (Traumphasen). Da der Schlaf seltener unterbrochen wird, ist die Nachtruhe insgesamt erholsamer, und

es kommt zu einer Verbesserung anderer klimakterischer Beschwerden (Müdigkeit, Leistungsfähigkeit, Gedächtnis, Antrieb, Reizbarkeit, Stimmung), auch wenn insgesamt die Schlafdauer nicht verlängert wird (804) (s. Tab. **16**). Bei einer Behandlung mit sehr hochdosierten Östrogenen verstärkt sich auch die Schlaftiefe (251) (s. Abb. **38**).

Neben der eindeutig positiven Wirkung der Östrogene auf die Symptome, die von einem Östrogenmangel ausgehen (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit) *ist ihre Wirkung auf die meisten subjektiven Symptome fraglich und unterscheidet sich meist nicht von einem Plazeboeffekt.* Das bedeutet, daß es sehr wohl möglich ist, von Fall zu Fall mit Östrogenen einen therapeutischen Erfolg zu erzielen, zumal das allgemeine Wohlbefinden steigt und manche subjektiven Beschwerden aufgrund der Besserung der Hitzewallungen und Schlaflosigkeit sowie der atrophischen Veränderungen positiv beeinflußt werden. Da in der Postmenopause Angstgefühle, Niedergeschlagenheit, Depressionen, Suizidneigungen und psychische Störungen relativ häufig sind, kommt der Behandlung dieses Symptomenkreises eine erhebliche Bedeutung zu. Zwar ist die Wirkung einer Östrogentherapie auf Depressionen und andere psychische Störungen umstritten, doch wird immer wieder berichtet, *daß eine hochdosierte Östrogenbehandlung die mentale und psychische Situation deutlich verbessern kann* (477, 129, 216, 476). Dabei bleibt offen, inwieweit dieser Erfolg auf die Besserung der Hitzewallungen und Schlaflosigkeit zurückzuführen ist. In solchen Fällen sollte dann aber mit der Östrogensubstitution *möglichst schnell begonnen werden,* um eine Verschlechterung bereits bestehender psychischer Symptome zu verhindern, auch wenn nur ein indirekter Zusammenhang mit einem Östrogenmangel besteht. Wie bereits erwähnt, ist bei Patientinnen, die nicht unter Hitzewallungen leiden, nur mit einem geringen Effekt einer Östrogenbehandlung auf subjektive Beschwerden zu rechnen.

Im Zusammenhang mit der Rolle der *Katecholöstrogene* (z. B. 2-OH-Östron, 4-OH-Östron, 2-OH-Östradiol und 4-OH-Östradiol), die aus den natürlichen Östrogenen entstehen und an der Regulation der Neurotransmitter beteiligt sind, wurde vermutet, daß Östron und Östradiol eine bessere Wirkung auf Hitzewallungen und psychische Symptome ausüben, während Äthinylöstradiol, Östriol sowie die in den konjugierten Östrogenen enthaltenen Equine nur einen relativ schwachen zentralen Effekt haben, *weil sie nicht zu den Katecholöstrogenen metabolisiert werden können* (1003). Allerdings ist man den Beweis für diese Hypothese bislang schuldig geblieben.

Eine niedrig-dosierte Östrogentherapie (0,3 mg konjugierte Östrogene oder 2 mg Östriol) über einen Zeitraum von weniger als 6 Monaten erhöht wohl kaum das Risiko eines Endometriumkarzinoms. Bei höherer Östrogendosis und längerer Behandlungsdauer (z. B. 1,25 mg konjugierte Östrogene über 2 Jahre) steigt jedoch dieses Risiko. Aus diesen Gründen empfiehlt man inzwischen allgemein die *zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens.*

Unter der zyklischen Behandlung mit höher dosierten Sequenzpräparaten (z. B. 4 mg Östradiol/2 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat) verschwinden die Hitzewallungen und Schweißausbrüche fast immer und der Kupperman-Index wird um 70 % reduziert (159). Bei weniger hoch dosierten Sequenzpräparaten (z. B. 2 mg Östradiol/1 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat) werden die Hitzewallungen und Schweißausbrüche ebenfalls deutlich gebessert, der Kupperman-Index wird um 43 % reduziert (159, 388, 193). Bei noch niedrigerer Dosis (z. B. 1 mg Östradiol/0,5 mg Östrol und 1 mg Norethisteronacetat) wird der Kupperman-Index um 33 % reduziert. Auch bei der Be-

handlung mit so niedrigen Dosen wie 0,3 mg konjugierten Östrogenen und 30 µg Norgestrel werden die vasomotorischen Symptome gebessert (1001).

Die therapeutische Wirkung der Östrogene *wird durch den Gestagenzusatz nicht verringert*. Andererseits bringt die Gabe von Östriol, wenn gleichzeitig Östradiol verabreicht wird, keinen Vorteil und ist eigentlich überflüssig (388). Die Nebenwirkungen der Sequenzpräparate, nämlich Übelkeit, Kopfschmerz, Ödeme und Brustspannungen, ähneln denen der reinen Östrogentherapie (388).

Für eine *Sequenztherapie* wird folgendes Therapieschema empfohlen, wobei man mit einer möglichst niedrigen Dosis beginnen sollte: Östrogene von Tag 1 bis 25, Gestagene von Tag 13 bis 25 und Einnahmepause von Tag 26 bis 30.

Bei Frauen, die regelmäßige Menstruationen nicht akzeptieren oder bei denen es in der einnahmefreien Woche zu einem Wiederaufleben der klimakterischen Symptome kommt (oft schon am 3. oder 4. Tag ohne Östrogene) bietet sich als Alternative die *kontinuierliche Behandlung* mit einem Kombinationspräparat (z. B. 2 mg Östradiol/1 mg Östriol/1 mg Norethisteronacetat) an. Diese Therapie führt bei 90 % der Patientinnen zu einem völligen Verschwinden der Hitzewallungen (593, 865).

Bei Verdopplung der Dosis trat der Erfolg sogar bei 99 % der Frauen ein, während eine Reduzierung der Dosis immerhin noch bei 80 % zur Symptomfreiheit führte (865). Demnach beeinträchtigt das Gestagen die günstige Wirkung des Östrogens auf die klimakterische Symptomatik in keiner Weise.

Mit Kombinationspräparaten aus 0,625 mg konjugierten Östrogenen und 0,35 bis 2 mg Norethisteron kann man mit entsprechender Anpassung der Gestagendosis und bei kontinuierlicherEinnahme bei 65 % der Frauen in der Postmenopause *sofort eine Amenorrhoe erzielen*. Bei längerer Behandlung werden immer mehr Frauen amenorrhoisch. Auch die Therapie mit 0,625 mg konjugierten Östrogenen und 30 µg Norgestrel erbrachte bei 60 % eine Besserung der Hitzewallungen (1003).

In den USA werden Hitzewallungen und andere klimakterische Beschwerden mit *subkutanen Implantationen* (unter die Bauchdecke) von Kapseln oder Pellets, die Östron, Östradiol oder Östradiol/Testosteron enthalten, behandelt (130, 847). Da es dabei zu relativ hohen Östrogenspiegeln kommen kann – Östron wird zum Teil in Östradiol umgewandelt und umgekehrt–, ist auch hier die zyklische Gabe eines Gestagens über 10 bis 13 Tage pro Zyklus zu empfehlen, um eine mögliche Endometriumhyperplasie zu vermeiden.

Gestagene

Bei Patientinnen mit schweren vasomotorischen Symptomen, bei denen Östrogene kontraindiziert sind oder bei denen es unter einer Östrogenbehandlung zu Nebenwirkungen kommt, die nicht toleriert werden können, *kann eine Therapie mit Gestagenen eine deutliche Besserung bringen*. Allerdings ist klar, daß die Östrogene bei Symptomen wie Osteoporose oder Genitalatrophie nicht durch die Gestagene ersetzt werden können. Andererseits hat eine Gestagenbehandlung den positiven Nebeneffekt, daß das Endometrium atrophisch wird, *so daß eine Hyperplasie ausgeschlossen ist*.

Die Injektion von 100 oder 150 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat i. m. alle 2 Wo-

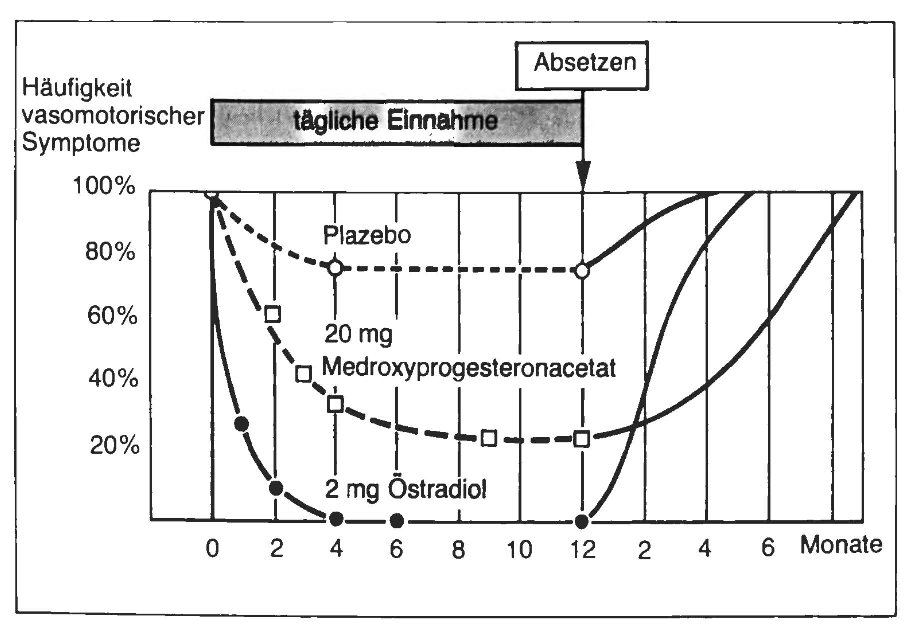


Abb. **40** Besserung der vasomotorischen Symptome unter der Behandlung mit Östradiol oder Medroxyprogesteronacetat (388, 39, 805, 593).

chen führt sehr schnell zu einer Besserung der vasomotorischen Symptome, wobei der Effekt zwischen 8 und 20 Wochen anhält (636). Die Dosis von 150 mg bringt bei 70 % der Frauen eine Besserung und bei 33 % das völlige Verschwinden der Hitzewallungen (544). Nachteilig sind die gelegentlich auftretenden Schmierblutungen (die man normalerweise mit Östrogenen behandeln würde) und eventuell der ausgeprägte Depoteffekt, der ein rasches Absetzen nicht erlaubt.

Da *Medroxyprogesteronacetat* bei oraler Anwendung eine weitaus kürzere Halbwertszeit hat, ist diese Form der Applikation eher zu empfehlen. Beispielsweise verringert die kontinuierliche Einnahme von täglich 20 mg das Auftreten von Hitzewallungen und Schlaflosigkeit um 70 bis 80 % (805) (Abb. **40**). Auch mit 10 mg Medroxyprogesteronacetat kann man eine deutliche, wenn auch geringere Besserung erzielen (14). Wichtig ist, daß bei Absetzen des Präparats die Beschwerden wieder auftreten. Dies kann notwendig werden, wenn es zu unregelmäßigen Blutungen kommt. Die Unterbrechung der Behandlung führt meist dazu, daß die Blutungen aufhören und auch bei Wiederaufnahme der Therapie nicht mehr oder nur in geringfügigem Maße auftreten. Andere Nebenwirkungen treten bei dieser Dosierung kaum in Erscheinung; gelegentlich wurden Ödeme registriert. Bei höherer Dosierung, z. B. auf zweimal täglich 100 mg, kommt es zwar bei über 80 % der Patientinnen zu einem völligen Verschwinden der Hitzewallungen. Bei mehr als einem Drittel nimmt jedoch das Körpergewicht um über 3 kg zu, was aber eher auf einen gestiegenen Appetit als auf Ödeme zurückzuführen ist. Auch bei dieser hohen Dosis des Medroxyprogesteronacetats gibt es, außer gelegentlich einem geringen Blutdruckanstieg, kaum Nebenwirkungen (39).

Megestrolacetat reduziert in Dosierungen zwischen 20 und 80 mg täglich dosisabhängig die Hitzewallungen, wobei man mit 80 mg die Hitzewallungen fast völlig zum Verschwinden bringen kann (250, 802).

Auch wenn *Norethisteron* in einer Dosis von 5 mg die Hitzewallungen deutlich (von 50

auf 10 pro Woche) reduziert und andere Symptome wie Nachtschweiß, Schlafstörungen, Herzklopfen oder Antriebsschwäche bessert (688) – natürlich nicht so effektiv wie die Östrogene –, so dürften *Progesteronderivate* sowohl bei der reinen Gestagentherapie als auch bei der zyklischen Behandlung den Nortestosteronderivaten vorzuziehen sein, zu denen auch Danazol zu zählen ist, das mit einer Dosis von täglich 100 mg die Hitzewallungen deutlich bessert (282). Denn die Progesteronderivate verändern im Gegensatz zu den Nortestosterongestagenen die metabolischen Serumparameter kaum. Letztere können vor allem die Lipoproteine in eine weniger günstige Richtung beeinflussen (s. S. 285).

Über den Wirkungsmechanismus der Gestagene bei der Besserung der Hitzewallungen ist wenig bekannt. Gewisse Hinweise ergeben sich aus den Befunden, daß 20 mg Medroxyprogesteronacetat die endogene Opiataktivität erhöht (137), und daß Progesteron und andere Gestagene in höherer Dosierung einen sedativen Effekt haben und den Schlaf fördern (290).

Androgene

Die alleinige Gabe von *Testosteron* (z. B. Implantat von 200 mg) bleibt ohne Wirkung auf die Hitzewallungen (897). Zwar haben stark wirksame Androgene einen antagonistischen Effekt auf die östrogenabhängige Proliferation des Vaginalepithels und des Endometriums; sie beeinträchtigen aber nicht die Wirkung der Östrogene auf die vasomotorischen Beschwerden (897, 122). Vielmehr läßt sich bei vielen Patientinnen ein Verlust der Libido, die zum Teil androgenabhängig ist, sehr effektiv mit Östrogen-Androgen-Kombinationen behandeln (358, 122). Die Libido nimmt erheblich zu, Müdigkeit und Konzentrationsschwächen werden gebessert. Allerdings kommt es dabei zu einer Verdreifachung der Testosteronspiegel, so daß gelegentlich mit einem Auftreten von *androgenetischen Erscheinungen* wie Hirsutismus gerechnet werden muß.

Werden Kombinationen von Östrogenen mit Androgenen verordnet, so muß damit gerechnet werden, daß die Patientinnen über viele Jahre den Wunsch nach einer Behandlung äußern und dies mit einem Anhalten der Beschwerden begründen. In solchen Fällen sollte versucht werden, auf niedrig-dosierte Östrogene umzusteigen oder wenigstens auf eine Kombination von Östrogenen mit dem schwach androgen-wirksamen DHEA (Prasteron) auszuweichen (455). Allerdings kann dies bei der Patientin auf Widerstand stoßen.

Aufgrund der Tatsache, daß die meisten Östrogene bei der postmenopausalen Frau vom *Androstendion* abstammen, andererseits ein Viertel des Androstendions aus DHEA gebildet wird (s. S. 145), kann man durch Gabe solcher Präkursoren den Östrogenspiegel anheben. Beispielsweise führt die Einnahme von viermal täglich 10 mg Androstendion nicht nur zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Androstendion, Testosteron und DHEA, sondern auch zu einer Erhöhung des Östrogenspiegels. Diese Therapie bietet sich vor allem für Frauen in der Postmenopause an, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, weil bei ihnen aufgrund der adrenalen Suppression alle Sexualsteroide stark erniedrigt sind (656). Andererseits reichte der Anstieg des Serumandrostendions um 30 %, der nach der Injektion von 200 mg DHEA-Önanthat auftrat, nicht aus, um den Serumspiegel der Östrogene zu erhöhen (595), während Testosteron um 200 % angestiegen war.

Kalbsmilzdialysat

Die Anwendung eines *Kalbsmilzextraktes* scheint zu einer Besserung der Hitzewallungen und anderer klimakterischer Beschwerden zu führen. Dabei kommt es, sofern rechtzeitig mit der Therapie begonnen wird und die Ovarien noch nicht atrophisch sind, zu einer Stimulation der Follikel. Allerdings ist über mögliche Nebenwirkungen noch wenig bekannt. Beispielsweise muß während einer längerfristigen Therapie mit einem ungehinderten Östrogeneinfluß und dem Risiko einer Endometriumhyperplasie gerechnet werden. Ein Umsteigen von einer Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie auf diesen Extrakt könnte problematisch sein.

Nichthormonale Therapie

Eine nichthormonale Therapie kommt dann in Frage, wenn Sexualsteroide kontraindiziert sind, wenn schwere Nebenwirkungen unter einer Hormontherapie auftraten oder wenn die Patientin eine Hormonbehandlung ablehnt.

Bei der Behandlung der Hitzewallungen und anderer Symptome haben Substanzen, die nur die Gonadotropine unterdrücken, keine positive Wirkung. Auch Propanolol sowie verschiedene Tranquilizer und Sedativa haben praktisch nur einen Plazeboeffekt (240).

Es wurde berichtet, daß man mit 0,2 oder 0,4 mg *Clonidin* (Dixarit), einem α-adrenergen Agonisten, recht gute Erfolge bei der Behandlung vasomotorischer Symptome erzielen kann. Allerdings wird das Präparat wegen verschiedener Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel und Mundtrockenheit) nicht gut akzeptiert (510). Darüber hinaus wurde in einer Doppelblindstudie kein echter Effekt des Clonidins, sondern nur ein ausgeprägter Plazeboeffekt gefunden, der um so größer war, je höher der neurotische Index lag (531). Bei Untersuchungen über die Wirkung einer Therapie mit einer Kombination aus 0,625 mg konjugierter Östrogene und 0,1 mg Clonidin wurde eine deutliche Besserung der vegetativen Symptome registriert, doch muß ein Vorteil gegenüber einer reinen Östrogenbehandlung erst noch nachgewiesen werden.

Methyldopa ist zur Therapie klimakterischer Beschwerden wenig geeignet, da es nur einen mäßigen Effekt hat, aber ähnliche Nebenwirkungen wie Clonidin verursacht (366).

Sowohl die Behandlung mit dem Dopaminantagonisten *Veraliprid* (100 mg täglich) als auch mit dem Dopaminagonisten *Bromocriptin* (3,75 mg täglich) reduziert deutlich (bei 90 % der Frauen) die vasomotorischen Symptome und bessert auch Angstzustände und Depressionen (616).

Psychopharmaka, z. B. 50 mg *Opipramol* täglich, haben zwar eine recht gute Wirkung auf Depressionen, sind aber hinsichtlich ihrer Wirkung auf vasomotorische Symptome nicht von einem Plazebo zu unterscheiden (926). Der Einsatz des Prostaglandinsynthesehemmers *Naproxen* führte nur bei Gelenkschmerzen zu einer Besserung, während Hitzewallungen und Schlaflosigkeit nicht beeinflußt waren (348).

Genitale

Ovar

Wenn eine Frau das Alter von 30 Jahren überschritten hat, ***beginnen die Ovarien an Größe zu verlieren***, und dieser Prozeß beschleunigt sich nach der Menopause. Die Zahl funktioneller Zysten nimmt mit dem Alter zu und erreicht ein Maximum zwischen 40 und 45 Jahren. Die Oberfläche des Ovars wird runzlig und das Stroma enthält zahlreiche kleine eingeschlossene Zysten, die sich gelegentlich zu Zystadenomen entwickeln können (941, 65).

Das ovarielle Stroma wird zunehmend fibrotisch, manchmal auch leicht hyperplastisch. Nur wenige Narben deuten auf die frühere Follikeltätigkeit hin. Reife Follikel fehlen völlig, obwohl vereinzelt noch Primordialfollikel vorhanden sind, die sich jedoch selbst mit massiven Gonadotropindosen nicht mehr aktivieren lassen (65).

Die morphologischen Unterschiede zwischen den Stromazellen des ovariellen Kortex und denen der Medulla, welche bei ovulierenden jungen Frauen erheblich mehr Zytoplasma enthalten, sind in der Postmenopause weniger ausgeprägt. Insbesondere die Stromazellen des Kortex verändern sich nach der Menopause, wobei die Zellkerne deutlich schrumpfen und es zu einer starken Zunahme (+ 50%) an Kollagen in Form von Bindegewebe kommt (214, 576). Man findet verstärkt Lipidablagerungen sowie Veränderungen in den Gefäßwänden (65).

Stromale Hyperplasien mit verdicktem Kortex, die gelegentlich nodulär auftreten, findet man vorwiegend im 5. Lebensjahrzehnt. In späteren Jahren gehen sie dann wieder zurück. Das Stroma ist dabei nur wenig kollagenisiert und enthält vermehrt Thekazellen (Hyperthekose) sowie – allerdings selten – luteinisierte Stromazellen (214). Stromazellen sind auch bei der jungen fertilen Frau die Vorläufer der Zellen der Theca interna, die eine entscheidende Rolle bei der Steroidbiosynthese im Ovar spielen.

Nach der Menopause wird in den stromalen Thekazellen Androstendion in nicht unbedeutenden Mengen sowie etwas Östradiol und Progesteron produziert (214, 450), wobei allerdings die Syntheserate von den Gonadotropinen unabhängig zu sein scheint (214). Im Falle einer stromalen Hyperplasie ist die Synthese von Östradiol und Androstendion noch höher. Dies kann von Bedeutung sein, da letzteres im Fettgewebe in Östron umgewandelt wird (s. S. 254). Man findet zwar bei postmenopausalen Frauen mit Endometriumkarzinom etwas häufiger eine Hyperplasie des kortikalen Stromas des Ovars, doch läßt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Häufigkeit des Karzinoms und Auftreten von stromalen Hyperplasien bzw. erhöhter ovarieller Steroidproduktion nachweisen (576).

Von größerer Bedeutung könnte die Steroidsynthese in den *Hiluszellen* des postmeno-

pausalen Ovars sein. Im Hilusbereich des Ovars befinden sich Gruppen von großen epitheloiden Zellen, die eng mit den Bündeln nichtmyelinisierter Nervenfasern und kleinen Gefäßen verbunden sind. Die Hiluszellen sind morphologisch mit den testikulären Leydig-Zellen identisch. Ähnlich wie diese sezernieren sie Steroide, vor allem Androstendion, aber auch Progesteron und Östradiol. Hiluszellen postmenopausaler Ovarien reagieren auf HCG mit einer deutlichen Steigerung der Östradiolproduktion, während die des Androstendions unverändert bleibt und die des Progesterons nur geringfügig zunimmt (213). Das Sekretionsmuster ähnelt also dem der ovariellen Stromazellen von postmenopausalen Frauen, doch ist die Steroidproduktion der Hiluszellen bedeutend höher. Da die Ovarien von Frauen in der Postmenopause oft herdförmige Anhäufungen von Hiluszellen aufweisen, können die hier produzierten Östrogene von klinischer Bedeutung sein, z. B. bei der Pathogenese uteriner Blutungen und der Endometriumhyperplasie.

Eine solche *Hyperplasie der Hiluszellen* muß differentialdiagnostisch gegen benigne oder maligne Ovarialtumoren, z. B. einen Granulosazelltumor, abgegrenzt werden, die auch hohe Östradiolspiegel bedingen können (772). Dabei findet man in den Stadien FIGO I und II deutlich höhere DHEA-S- und Östrogenspiegel als in den Stadien FIGO III und IV (132). Dies hängt entweder mit einer erhöhten Steroidsynthese oder einer verstärkten Umwandlung adrenaler Präkursoren in den Zellen des Ovarialtumors zusammen.

Die Peritonealflüssigkeit, die bei fertilen Frauen nach der Ovulation hohe Östradiol- und Progesteronkonzentrationen aufweist und z. T. durch Exsudation aus dem aktiven Ovar entsteht, findet sich bei postmenopausalen Frauen in geringerer Menge. Dabei entspricht ihr Steroidgehalt den Verhältnissen in der frühen Follikelphase bzw. während der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva. Trotzdem deutet die Östradiol- und Progesteronkonzentration der Peritonealflüssigkeit postmenopausaler Frauen auf eine gewisse ovarielle Aktivität hin, denn sie ist doppelt so hoch wie der Serumspiegel dieser Hormone (231).

Es gibt keinen Hinweis dafür, daß eine Substitutionstherapie mit Östrogenen die Häufigkeit von Ovarialkarzinomen beeinflußt. Durch den Gebrauch von Ovulationshemmern im fertilen Alter wird das spätere Risiko eines Ovarialkarzinoms verringert.

Tuben

Die nach der Menopause in den *Tuben* stattfindenden Veränderungen entsprechen denen im Corpus uteri. Es kommt zu einer allmählichen Atrophie der Muskulatur und des Epithels, die Tuben werden kürzer und ihr Durchmesser nimmt ab. Das Lumen verengt sich, und unter dem atrophisch werdenden Epithel bildet das Stroma stumpfe Zotten aus. Die Sekretion und Peristaltik der Eileiter nehmen langsam ab (941). Die myoelektrische und damit die kontraktile Aktivität der Tuben bleibt in den ersten Jahren nach der Menopause einigermaßen erhalten. Allerdings nimmt die elektrische Aktivität des Isthmus am Uterus und an der ampullär-isthmischen Verbindung zuerst ab, während die des Fimbrienendes am längsten erhalten bleibt. Dies könnte die Ursache der in der Prämenopause zunehmend häufiger auftretenden extrauterinen Schwangerschaften sein (889). Die sekretorischen Zellen werden atrophisch, und es kommt auch zu einer

vermehrten Abnahme des Anteils der Zilienzellen, vor allem in der Ampulle und in den Fimbrien (230).

Unter der Langzeitbehandlung mit 1,25 mg konjugierter Östrogene oder mit 2 mg Östriol täglich steigt der Anteil der Zilienzellen deutlich an, und die Höhe des Epithels nimmt zu (230).

Zervix

Im Klimakterium ist auch die *Zervix* von der Abnahme der Östradiolproduktion betroffen. Das fibromuskuläre Stroma nimmt ab, und das Epithel wird dünner, so daß die Zervix atrophisch wird (845). Allerdings korreliert der Reifegrad des zervikalen Plattenepithels kaum mit dem des Vaginalepithels (689). Das Epithel der Zervix scheint nämlich weniger empfindlich auf einen Östrogenmangel zu reagieren. Deshalb findet man noch bei vielen postmenopausalen Frauen ein reifes Plattenepithel in der Zervix, auch wenn der Zustand des Vaginalepithels bereits einen Östrogenmangel erkennen läßt. Aus diesem Grund sollten Abstriche zur vaginalzytologischen Funktionsdiagnostik nicht von der Portio, *sondern der seitlichen Vaginalwand abgenommen werden.*

Die Aktivität des endozervikalen Drüsengewebes geht zurück, und die Mukusproduktion läßt stark nach. Die Ansprechbarkeit auf Östrogene bleibt jedoch erhalten. Die Grenze zwischen äußerem Plattenepithel und innerem Zylinderepithel wandert in den Zervikalkanal hoch und erschwert die kolposkopische Untersuchung im Falle einer zervikalen Dysplasie. Eine Östrogentherapie kann diesen Prozeß umkehren, doch gibt es keinen Beweis für eine Zunahme von abnormen kolposkopischen Befunden unter der Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogenen (65). Allerdings wird dabei der Zervixschleim deutlich verstärkt, denn die Behandlung mit Östriol oder Östradiol führt dazu, daß die Zervixdrüsen ihre Funktion wieder aufnehmen bzw. neu entstehen (719). Die vaginale Behandlung mit Östrogenen macht sich u. a. in einer Zunahme der Östrogenrezeptoren im zervikalen Myometrium bemerkbar, wobei Östradiol am wirksamsten ist, gefolgt von Östriol und Östron (724). Umstritten ist, ob es unter einer Östrogentherapie zu einem häufigeren Auftreten endozervikaler Polypen kommt (65).

Nach einer 3wöchigen Einnahme von 2 bis 4 mg Östradiolvalerat findet man eine deutliche Östrogenaktivität an Portio und Zervixschleim. Der Muttermund öffnet sich etwas, das Zervixsekret wird reichlich, klar und spinnbar, der Farnkrauttest positiv (200). Manche Frauen vermerken die vermehrte Sekretion als Ausfluß.

Auch die sequentielle Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen führt innerhalb von 3 Monaten zu einer Stimulierung und Reifung des zervikalen Plattenepithels und des Zervikalschleims (689).

Uterus

Schon nach Überschreiten des 35. Lebensjahres beginnt die funktionelle Länge des Cavum uteri allmählich abzunehmen, vermutlich als eine Folge der bereits beginnenden, wenn auch langsamen Abnahme der Sexualsteroide (497). Dieser Prozeß beschleunigt sich nach der Menopause, und der Uterus wird atrophisch. Dabei werden auch Myome häufig atrophisch und verkalken. Eine Östrogentherapie hält diese Atrophie in einem begrenzten Maße auf, wenn auch nicht auf Dauer; sie kann aber auch zu einer plötzlichen Vergrößerung der Myome führen, so daß z. B. wegen der Ruptur von Oberflächengefäßen solcher Myome eine Laparotomie notwendig werden kann (65).

Wichtig ist die Erkennung und Therapie endometrialer Abnormalitäten (s. S. 189). Besonderer Wert wird der Überprüfung der Durchgängigkeit des endozervikalen Kanals vor dem Beginn einer Östrogentherapie zugemessen (65).

Vagina

Nach der Menopause wird das Plattenepithel der *Vagina* allmählich atrophisch, auch wenn es bei den meisten Frauen noch viele Jahre danach noch unter deutlichem Östrogeneinfluß steht. Makroskopisch gesehen nimmt die Vagina in ihrem Volumen ab, schrumpft (Craurosis vaginae), verliert die Rugae und erscheint blaß und dünn. Diese Schrumpfung kann allerdings im Hinblick auf die altersbedingte Erschlaffung des Gewebes in gewisser Weise als vorteilhaft angesehen werden (65). Andererseits wird das Vaginalgewebe sehr vulnerabel, so daß es beim Koitus oder anderen Manipulationen zu Traumatisierungen kommen kann. Dies hängt auch damit zusammen, daß die Lubrikation, die auf der Transsudation aus dem perivaginalen Gewebe beruht, infolge der atrophischen Veränderungen und der Verschlechterung der Durchblutung nachläßt. Etwa die Hälfte der postmenopausalen Frauen leidet an mangelhafter Lubrikation. Dies hat bei vielen Frauen eine mehr oder weniger ausgeprägte Dyspareunie und daraus erwachsende partnerschaftliche Probleme zur Folge (s. S. 33).

Mikroskopisch verbleibt bei einer atrophischen Vagina nur eine dünne Basalschicht im Epithel, die Papillen verschwinden, das Stroma wird fibrotisch und kann mit Lymphozyten bzw. gelegentlich mit Leukozyten infiltriert sein. Durch den Rückgang der glycogenhaltigen Superfizialzellen kommt es zur Änderung der Vaginalflora, zu einem Anstieg des pH-Werts im Scheidenmilieu auf 5 bis 8 und letztlich zur senilen Vaginitis. Bei extremer Atrophie und Brüchigkeit des Vaginalepithels kann es zu sekundären Infektionen und Ulzerationen kommen, doch schwankt der Zeitraum zwischen Menopause und einer ausgeprägten Atrophie außerordentlich (212). Bei der senilen Vaginitis ist das dünne Epithel mit zahlreichen kleinen petechialen Blutungen durchsetzt. Meist findet man einen dünnflüssigen, weißlichen und störenden Ausfluß, nicht selten eine Infektion mit Trichomonas vaginalis bzw. mit einer Vielzahl pathogener Keime. Im fortgeschrittenen Stadium können Synechien entstehen, die einen Teil der Vagina verschließen. Die senile Vaginitis ist häufig die Ursache von genitalen Blutungen (516), die von solchen endometrialen Ursprungs abgegrenzt werden müssen.

Nach einer Ovarektomie treten die vaginalen Veränderungen viel rascher auf als bei der physiologischen Menopause, denn der Abfall der Östrogene erfolgt abrupt und das

Vaginalepithel reagiert sehr empfindlich auf Veränderungen des Östrogenspiegels. Innerhalb der ersten 6 Wochen macht sich der Östrogenmangel noch nicht so auffallend bemerkbar, doch erfolgt dann während der nächsten 6 Wochen ein schneller Übergang zur Atrophie. Noch schneller geschieht dies nach Ovarektomie bei gleichzeitiger totaler Hysterektomie, bei der nach Ligatur der uterinen Arterien auch die Blutversorgung der Vagina verringert ist.

Vaginalepithel

Das vaginale Plattenepithel hat eine Doppelfunktion: Es schützt die Vagina durch eine unvollkommene Verhornung gegen mechanische Beanspruchung und Traumatisierung und schafft durch Freigabe von Glycogen beim Zerfall der abgeschilferten Zellen die Grundlage für die Bildung von Milchsäure im Vaginalsekret durch die Döderleinsche Flora. Die Proliferation und Reifung der Epithelzellen wird von den Östrogenen stimuliert, während Progesteron die Wirkung der Östrogene modifiziert und durch Förderung der Desquamation eine übermäßige Proliferation verhindert.

Während der Perimenopause findet man im Vaginalabstrich einen *andauernden Östrogeneffekt* aufgrund persistierender Follikel und dem Fehlen des Progesterons. Dies bewirkt eine Proliferation der Basalschicht des Vaginalepithels und deren Differenzierung zur Intermediärschicht, deren Zellen bereits erhebliche Mengen an Glycogen enthalten. Über diese baut sich dann die Superfizialschicht mit pyknotischen Kernen und eosinophilem Zytoplasma auf (Abb. **41**). Nach Abschilferung der Superfizialzellen werden große Mengen an Glycogen freigesetzt, das den Laktobazillen als Substrat zur Vergärung zu Milchsäure dient (212, 875).

Nach der Menopause läßt die Proliferation mit dem allmählich abfallenden Östrogenspiegel nach. In den ersten Monaten findet man zyanophile oder basophile Intermediärzellen, später wird das vaginalzytologische Bild von Parabasal- und Basalzellen beherrscht. Gelegentlich finden sich Leukozyten, die aber nicht als Zeichen einer Vaginitis zu verstehen sind. Schließlich erfolgt der Übergang zur Atrophie mit kleinen Basal- und Parabasalzellen, die kein Glycogen enthalten. Leukozyten sind jetzt stets vorhanden, oft auch Erythrozyten, die auf eine Traumatisierung des dünnen und vulnerablen Vaginalepithels während des Abstrichs hindeuten (212).

Vaginalabstrich

In der Postmenopause findet man nicht selten eine hohe Proliferation, die auf eine langdauernde starke Östrogenwirkung hindeutet, so daß man früher versucht hat, diesen Befund mit dem Risiko eines Endometriumkarzinoms in Verbindung zu bringen. Meistens ergibt der Ausstrich aber einen Mischtyp, bei dem alle Differenzierungsgrade der Epithelzellen vertreten sind (875).
Bei extrem niedrigen Östrogenspiegeln lassen sich dagegen fast nur Basal- und Parabasalzellen nachweisen.

Die Beurteilung des zytologischen Abstrichs kann bei postmenopausalen Frauen erhebliche Probleme mit sich bringen. Die von dem Östrogenmangel ausgehenden atrophi-

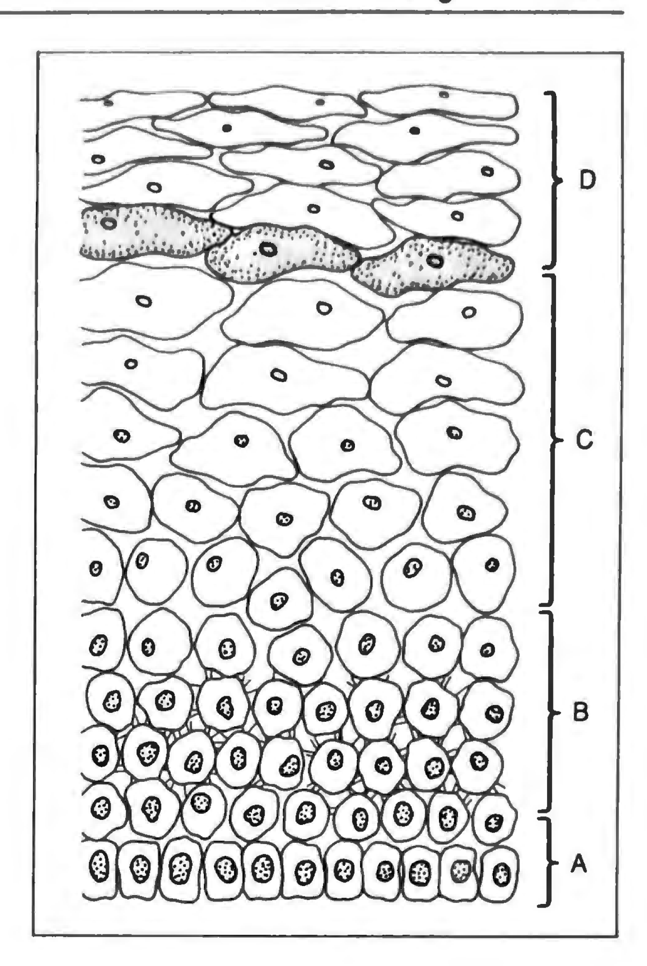


Abb. **41** Darstellung eines reifen Vaginalepithels mit der Basalschicht (A), Parabasalschicht (B), Intermediärschicht (C) und Superfizialschicht (D) (212).

schen Veränderungen, eine atrophische Vaginitis oder häufig auftretende Entzündungen erschweren die Interpretation der zytologischen Abstriche (914). Eine kurzzeitige niedrig-dosierte lokale oder systemische Applikation eines Östrogens erlaubt eine ausreichende Reifung des Epithels und verringert die entzündlichen Veränderungen, so daß eine zuverlässige Beurteilung des Abstrichs möglich wird (941). Die zytologische Verdachtsdiagnose einer malignen Veränderung der Vagina erweist sich dann als falsch, wenn sich unter einer lokalen Östrogentherapie die Zellatypien zurückbilden; bleiben sie erhalten, ist die Diagnose bestätigt (875).

Die Einbeziehung des zytologischen Befundes des Vaginalabstrichs zur Diagnose eines persistierenden Östrogeneffekts bzw. zur Ermittlung des Risikos eines Endometriumkarzinoms ist mit großer Skepsis zu betrachten. Denn *das Ausmaß der Proliferation ist dem Östrogenspiegel nicht proportional,* und es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen der Östrogene und den verschiedenen zytologischen Indizes (Karyopyknoseindex, Eosinophilieindex, Reifegrad, Östrogenwert) bei postmenopausalen Frauen (233). Zwar deuten reife Zellmuster auf einen Östrogeneinfluß hin, doch kann eine Reihe anderer Faktoren die Reifung der Epithelzellen beeinflussen und einen verstärkten Östrogeneinfluß vortäuschen. Dazu zählen Infektionen (Trichomoniasis, virale Infektionen), das Vorliegen eines Diabetes, eine Therapie mit Kortikoiden, Herzglykosiden (Digitalis), Tetrazyklinpräparaten oder Veränderungen der anatomischen Gegebenheiten (Deszensus, Prolaps, Hysterektomie). Bei Deszensus findet man häufig kernlose Schollen (Hornschuppen), die die reifste Form der Epithel-

zellen darstellen und sich von den Superfizialzellen unterscheiden (151, 403, 637, 875). Es sollte auch daran gedacht werden, daß östrogenhaltige kosmetische Hautcremes oder Haarwasser das Vaginalepithel auf systemischem Wege beeinflussen können. Die verschiedenen zytologischen Indizes bewerten normalerweise den Grad der östrogenbedingten Proliferation. Der *karyopyknotische Index* (KPI) erfaßt den prozentualen Anteil der eosinophilen und zyanophilen Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen, wobei etwa 200 bis 400 Zellen aus verschiedenen Bereichen der Vagina ausgezählt werden. Der *Eosinophilieindex (EI)* erfaßt dagegen den prozentualen Anteil der eosinophilen Superfizialzellen und Intermediärzellen, wobei das Aussehen der Kerne keine Rolle spielt. Zur Bestimmung des *Maturationindex (MI)* ermittelt man durch Auszählung von mindestens 500 Zellen den Anteil der parabasalen, intermediären und superfizialen Zellen, bezogen auf 100 Zellen. Zum Zeitpunkt der Ovulation kann man mit einem Index 0-35-65 rechnen, d. h. der Abstrich enthält keine Parabasalzellen, 35 % Intermediärzellen und 65 % Superfizialzellen. Bei einer postmenopausalen Frau mit atrophischem Vaginalepithel wäre dagegen ein Index von 90-10-0 zu erwarten, denn mangels eines östrogenen Stimulus kommt es nicht zur Reifung, und man findet fast ausschließlich Parabasal- neben einigen Intermediärzellen. Häufig bietet sich in der Postmenopause jedoch ein gemischtes Bild, z. B. 40 % Parabasalzellen, 45 % Intermediärzellen und 15 % Superfizialzellen. In der angloamerikanischen Literatur verwendet man häufig den sogenannten *Östrogenwert*, der durch Auszählung von mindestens 200 Epithelzellen, die in 5 unterschiedliche Zelltypen unterteilt werden, ermittelt wird. Der prozentuale Anteil des jeweiligen Zelltyps wird mit dem zugehörigen Faktor multipliziert, und die Summe der so ermittelten Zahlen ergibt den Östrogenwert, der zwischen 0 und 100 liegt (609). Für eine Frau in der Postmenopause kann z. B. ein Wert von 38 gefunden werden: 10 % eosinophile Superfizialzellen (× 1,0 = 10), 5 % zyanophile Superfizialzellen (× 0,8 = 4), 20 % große Intermediärzellen (× 0,6 = 12), 25 % kleine Intermediärzellen (× 0,5 = 12) und 40 % Parabasalzellen (× 0,0 = 0).

Die praktische Bedeutung dieser Indizes ist nicht sehr groß, da ihre Ermittlung sehr aufwendig ist und kein proportionaler Zusammenhang mit dem Östrogenspiegel besteht.

Der Reifegrad des Vaginalepithels geht nach der Menopause allmählich zurück. Insgesamt zeigen jedoch etwa 40 % der Frauen auch im höheren Alter eine mäßige und 10 % sogar eine starke „östrogene Aktivität" im Vaginalabstrich, obwohl die Östrogenspiegel in aller Regel niedrig sind (610). *Aus diesem Grunde ist es problematisch, mit Hilfe eines Vaginalabstrichs einen Östrogenmangel zu diagnostizieren.*

Eine totale Atrophie (Östrogenwert 0), d. h. ausschließlich Basal- und Parabasalzellen, findet man nur bei 21 % aller Frauen in der Postmenopause, und zwar unabhängig vom Alter (610).

Bei einer vorzeitigen Menopause, insbesondere nach einer Ovarektomie, kann der Abstrich für etwa ein halbes Jahr das Bild einer Scheinschwangerschaft zeigen. Man findet nämlich in Haufen zusammenliegende zyanophile Intermediärzellen, wie sie unter Progesteroneinfluß auftreten, jedoch keine Superfizialzellen (212). Einen verstärkten Androgeneinfluß (adrenalen Ursprungs oder Hiluszelltumor usw.) erkennt man an den großen Parabasalzellen (212).

Im allgemeinen ist es sehr schwer, mit der Vaginalzytologie die proliferativen Wirkungen der Östrogene von denen des Progesterons und der Androgene zu unterscheiden.

Östrogene erhöhen die Zahl der Östrogenrezeptoren im ektozervikalen und vaginalen Epithel (724) sowie die vaginale Durchblutung (8). Das Vaginalepithel reagiert auf eine Behandlung mit Östrogenen viel rascher und empfindlicher als z. B. das Endometrium. Schon „minimale Östrogenmengen", die das Endometrium überhaupt nicht beeinflussen, *rufen in einem atrophischen Vaginalepithel eine deutliche Wirkung hervor* (212). Ihre Wirkung auf das Vaginalepithel besteht – wie bereits ausführlich beschrieben wurde (s. S. 178) – in einer starken Stimulierung der Proliferation, einer vollständigen Differenzierung und Reifung der Epithelzellen bis zu den pyknotischen Superfizialzellen mit eosinophilem Zytoplasma. Damit verbunden ist eine Induktion der Glycogenablagerung in den Intermediär- und Superfizialzellen (212).

Die östrogenähnliche Wirkung einer Behandlung mit Herzglykosiden beruht darauf, daß Digitoxin (nicht aber Digoxin) an den Östrogenrezeptor bindet (754). Obwohl die Bindungsaffinität mit nur 1 % der des Östradiols sehr gering ist, macht sich eine Digitalisbehandlung aufgrund der relativ hohen Wirkstoffkonzentrationen und der Empfindlichkeit des Vaginalepithels in einem „östrogenen" Effekt bemerkbar.

Gestagene stimulieren bei einem atrophischen Vaginalepithel die Proliferation der Basalschicht bis zu einem gewissen Maße sowie eine teilweise Differenzierung bis zur Intermediärschicht. Die Wirkung wird innerhalb von 24 Stunden sichtbar. In erster Linie verursachen die Gestagene eine *frühzeitige Exfoliation,* so daß sie eine vollständige Ausreifung der Zellen verhindern und gleichzeitig den Karyopyknoseindex verringern. Damit beeinflussen sie die Wirkung einer gleichzeitigen Östrogentherapie, indem sie das Verhältnis zwischen Proliferation und Abschilferung modifizieren. Typisch für eine Gestagenwirkung ist das massive Auftreten kleiner gefalteter Intermediärzellen, die in Haufen zusammenliegen und deren Zellwände miteinander verschmolzen zu sein scheinen. Diese Zellen enthalten Glycogen (212). Unter dem Einfluß hochdosierter Gestagene kann es sogar zu einer inadäquaten Bildung von Superfizialzellen mit zyanophilemZytoplasma kommen. Allerdings verbessert eine Behandlung z. B. mit Norgestrel nicht den Reifegrad des Vaginalepithels (65).

Androgene erhöhen die Vaskularisierung der Vagina mit erweiterten Gefäßen im Stroma. Die dadurch verstärkte Blutversorgung der Vagina und Zervix kann noch lange nach Absetzen der Behandlung kolposkopisch beobachtet werden (212). Androgene üben eine direkte Wirkung auf das Vaginalepithel aus, die sich in gewisser Weise von der der Östrogene unterscheidet. Sie fördern die Proliferation der Basalzellen und deren Differenzierung, die aber nur bis zur Intermediärschicht geht. Möglicherweise handelt es sich eben doch um einen Östrogeneffekt, da ein Teil der Androgene peripher in Östrogene umgewandelt wird. Diese induzieren dann die Proliferation des Epithels und die Glycogenablagerung. Die antagonistische Wirkung der Androgene macht sich durch eine unvollständige Differenzierung und vorzeitige Exfoliation bemerkbar. Man findet deshalb im Abstrich zahlreiche blaß aussehende, große Parabasal- und Intermediärzellen, die viel Glycogen enthalten (212). Allerdings ist das Ausmaß der Abschilferung der Intermediärzellen geringer als unter dem Einfluß der Gestagene. Im übrigen ist die Wirkung der Androgene, ähnlich wie bei den Gestagenen, nur bei niedrigen Östrogenspiegeln sichtbar; bei höheren Östrogenkonzentrationen können sie die Wirkung der Östrogene höchstens modifizieren. Meistens wird aber ihre Wirkung völlig vom Östrogeneffekt überdeckt (212).

Vaginalflora

Das beim Zerfall der Superfizial- und Intermediärzellen freiwerdende Glycogen wird zunächst in Zucker und dann von den Döderleinschen Stäbchen (Laktobazillus) in Milchsäure umgewandelt. Dies gewährleistet die Erhaltung des pH-Wertes zwischen 3,5 und 4,5. Die Zusammensetzung der Vaginalflora ist deshalb von einer ausreichenden Proliferation und Reifung des Vaginalepithels, d. h. vom Östrogenspiegel abhängig. Bei Östrogenmangel, z. B. nach der Menopause, verhindert das reduzierte Substratangebot und Sekret den Aufbau der Döderleinschen Flora, und der pH-Wert steigt auf 5 bis 8 an.

Dies erleichtert das Auftreten verschiedener Infektionen, wobei jeweils das folgende Milieu bevorzugt wird: Trichomonas vaginalis (pH 5 – 6), Candida albicans (5,5 – 6,5), Staphylo- und Streptokokken (5,5 – 8), Bacterium coli (5,5 – 8) und Gonokokken (6,5 – 8,5) (875).

Bei *gesunden Frauen* gibt es jedoch hinsichtlich der Zusammensetzung der normalen Genitalflora keinen signifikanten Unterschied zwischen den Jahren der Geschlechtsreife (unter 36 Jahren) und der Postmenopause (über 50 Jahre). Auch die Behandlung mit Östrogenen hat keinen nennenswerten Einfluß auf die Zusammensetzung der vaginalen und zervikalen Flora (677). Allerdings erhöht bei einer atrophischen Vaginalmukosa eine Östrogenbehandlung das Substratangebot, nämlich reife Epithelzellen mit hohem Glycogengehalt, und fördert damit die Besiedlung mit dem aeroben Laktobazillus (506, 505).

Die Infektion der Vagina mit Sproßpilzen (z. B. Candida albicans) wird von den Östrogenen begünstigt,wobei das erhöhte Substratangebot eine Rolle spielen dürfte (763). Möglicherweise wird die Virulenz der Sproßpilze sogar direkt durch die Östrogene gesteigert, denn man hat bei Candida albicans Östrogenrezeptoren nachgewiesen.

Die bakterielle Flora der Vagina, insbesondere die Laktobazillen, deren Wachstum ebenfalls von den Östrogenen gefördert wird, spielt vermutlich die wichtigste Rolle bei der Abwehr der Sproßpilze. Man nimmt an, daß sie Substanzen bilden, *die das Wachstum der Kandida hemmen.* Aus diesem Grund kann eine Behandlung mit Antibiotika (z. B. Tetrazykline, Ampicillin und Cephalosporin) zu einer vaginalen Kandidiasis führen. Auch ein unbehandelter Diabetes mellitus erhöht das Risiko einer Kandidainfektion als Folge der erhöhten Glucosekonzentration im Vaginalsekret.

Beschwerden

Als Folge der Atrophie des Vaginalepithels klagen viele Patientinnen über Trockenheit, Brennen, Pruritus, Fluor, und es kann spontan oder durch Trauma zu subepithelialen Blutungen kommen. In etwa 15 % der Fälle *beruht eine postmenopausale Blutung auf einer atrophischen Vaginitis* (661).

Aufgrund der verringerten Durchblutung, Glycogenproduktion und Lubrifikation läßt die Gleitfähigkeit der Vaginalmukosa während des Geschlechtsverkehrs nach. Der Verlust der Elastizität des Gewebes führt zu einer Abnahme der Tiefe und des Durchmessers der Vagina. Auch aus diesem Grund ist die atrophische Vagina leicht verletzbar (661).

Die Folge sind Kohabitationsbeschwerden, die um so schlimmer sind, je seltener der Se-

xualverkehr ausgeübt wird, oder wenn nach längerer Abstinenz wieder Verkehr ausgeübt wird (941, 65). Gerade das Sexualverhalten spielt für das Ausmaß der vaginalen Atrophie eine entscheidende Rolle. Regelmäßiger Verkehr erhält die Elastizität der Vagina und gewährleistet auch bei dünner und atrophischer Vaginalmukosa eine ausreichende Lubrikation. Dagegen kommt es bei sexuell inaktiven Frauen zu einer fortlaufenden Schrumpfung der Vagina (518).

Möglicherweise spielt auch hier der Androgenspiegel eine Rolle, da die Androgene nicht nur die Libido fördern (518, 700), sondern wohl auch das Wachstum des Vaginalepithels direkt stimulieren und damit der Atrophie entgegenwirken (71).

Therapie

Die mit der Vaginalatrophie zusammenhängenden Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs, z. B. Reizerscheinungen und Blutungen, *sprechen sehr gut auf eine lokale oder systemische Östrogentherapie an* (941, 65). Es kommt dabei nicht nur zu einer Stimulierung der Proliferation und Reifung des Vaginalepithels, sondern auch zu einer Steigerung der Durchblutung derVagina (8). Insbesondere nach längerer Abstinenz ist eine adäquate Östrogenbehandlung sehr wichtig, oft ist sogar die zusätzliche Anwendung eines Dilatators notwendig (65). Wenn allerdings die Symptome trotz einer systemischen Östrogentherapie anhalten oder wenn eine systemische Östrogenbehandlung kontraindiziert ist, sollten eine östrogenhaltige Vaginalcreme oder -ovula verordnet werden. Die Wirkung der Östrogene auf die Proliferation des Vaginalepithels korreliert aber nicht so sehr mit der Dosis, sondern mehr mit der Dauer der Behandlung.

Bei der vaginalen Therapie ist zu beachten, daß es auch hier zu *systemischen Wirkungen* kommen kann, denn die Östrogene werden rasch resorbiert und systemisch aktiv. Schon 0,2 mg Östradiol in Form einer Creme führen bei postmenopausalen Frauen zu einem Anstieg des Östradiolspiegels auf Werte wie in der Follikelphase. Bei vaginaler Applikation wird nämlich die primäre Leberpassage mit der damit verbundenen starken Metabolisierung vermieden, so daß die systemische Wirkung stärker ist als bei oraler Einnahme, bei der der größte Teil des Östradiols schon im Intestinum in Östron umgewandelt wird (583).

Zur *lokalen Anwendung ist Östriol besonders gut geeignet,* da es als schwaches Östrogen nur sehr geringe systemische Wirkungen haben dürfte. Normalerweise ist die tägliche vaginale Applikation von 0,5 mg Östriol in den ersten drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von zweimal wöchentlich 0,5 mg, ausreichend, um die Symptome der vaginalen Atrophie unter Kontrolle zu halten (592, 969, 470). Der Reifeindex steigt von etwa 40 auf über 70, d. h. es kommt zu einer völligen Normalisierung der Vaginalschleimhaut innerhalb von 3 Wochen (373). Daneben beobachtet man einen mäßigen Effekt auf den Zervixschleim; der Farnkrauttest ist positiv und die Spinnbarkeit nimmt deutlich zu (373). Das Endometrium bleibt, zumindest während der ersten 4 Monate, atrophisch. Dies beruht vermutlich darauf, daß der Serumspiegel von Östriol nur einen Wert von etwa 20 pg/ml erreicht.

Bei der lokalen Anwendung von konjugierten Östrogenen reichen 0,3 mg aus, um das Vaginalepithel zu normalisieren (573). Die vaginale Applikation einer Creme mit 1,25 mg konjugierter Östrogene über 21 Tage führt nicht nur zu einem stärkeren Anstieg

des Reifeindex, sondern auch zu einer ausgeprägten Wirkung auf den Zervixschleim und zu einer mäßigen Proliferation des Endometriums (554). Dies beruht auf dem stetigen Anstieg der Serumspiegel des Östrons auf über 200 pg/ml und des Östradiols auf 140 pg/ml während einer 3wöchigen Behandlung.

Bei Anwendung eines *östradiolhaltigen Pflasters* (3 mg alle 3 Tage) wird die Atrophie des Vaginalepithels deutlich gebessert (511).

Bei oraler Östrogengabe sind aus den bereits erwähnten Gründen höhere Dosen notwendig. Während der Behandlung mit 1 mg Östriol täglich tritt bei Frauen in der späten Postmenopause schon nach zweitägiger Einnahme der erste sichtbare Effekt auf, während die maximale Proliferation nach 9 Tagen erreicht ist. Mit der Dosis von 1 mg Östriol kommt es bei 38 %, mit 2 mg bei 75 % der Frauen zu einer Besserung der Vaginalatrophie (1002). Aber erst eine orale Dosis von 8 mg Östriol entspricht in ihrer Wirkung der von 0,625 mg konjugierter Östrogene. Im allgemeinen reichen 1 mg Östradiol oder 0,625 mg konjugierter Östrogene zu einer Besserung des Reifeindex als auch der Beschwerden aus, auch bei zusätzlicher zyklischer Einnahme von 30 μg Norgestrel (1003). Die Behandlung führt bereits nach einem Monat zu einem Rückgang des pH-Werts im Vaginalsekret auf 4,8 und nach 2 Jahren auf 4,2 (825, 824); der Effekt tritt bei sexuell aktiven Frauen schneller ein. Die volle funktionelle Wiederherstellung des Vaginalgewebes erfordert eine Behandlungsdauer von 18 bis 24 Monaten. Dies erklärt, warum trotz Östrogenbehandlung eine *Dyspareunie in den ersten Therapiemonaten noch andauern kann* (824), und eine kurzdauernde Behandlung nur eine vorübergehende Besserung bewirken kann. Unter der Östrogenbehandlung steigt die Lubrikation an auf Verhältnisse wie bei prämenopausalen Frauen und korreliert mit dem Anstieg der vaginalen Durchblutung (825).

Mit der täglichen Einnahme von 2 bis 4 mg Östradiolvalerat erreicht man nach 3 Wochen einen Maturationindex (60 bis 80 % Superfizialzellen, 20 bis 40 % Intermediärzellen, 0 % Parabasalzellen), der dem während der Geschlechtsreife entspricht (200).

Die Dosis von 0,3 mg konjugierter Östrogene reicht bei oraler Einnahme zur Besserung der Vaginalatrophie nicht aus (310), während mit der Gabe von 1,25 mg ein Reifeindex wie bei jungen Frauen erreicht wird (310), was aber im Grunde nicht erforderlich ist.

Unter einer Kombinationstherapie mit 1 mg Östradiol/0,5 mg Östriol/1 mg Norethisteronacetat steigt der karyopyknotische Index von 7 auf 16 % und bei Verdopplung der Östrogenkomponente auf 26 % (593). Allerdings ist der Reifeindex des Vaginalepithels ein schlechter Indikator des Östrogeneffekts, insbesondere in Gegenwart anderer wirksamer Steroide. Äthinylöstradiol ruft bereits mit der Dosis von nur 5 μg eine Proliferation des Vaginalepithels wie in der frühen Follikelphase hervor (572), und die von 10 μg übertrifft die Wirkung von 1,25 mg konjugierter Östrogene, d. h. Äthinylöstradiol ist 75mal so wirksam auf das Vaginalepithel wie die konjugierten Östrogene (386).

Allerdings sollte Äthinylöstradiol für die Substitutionstherapie nicht eingesetzt werden, zumal keine Präparate mit dieser niedrigen Dosierung zur Verfügung stehen.

Vulva

In den ersten Jahren nach der Menopause ist das gesamte weibliche Genitale einer zunehmenden Involution unterworfen, für die in erster Linie der Ausfall der ovariellen Östrogenproduktion verantwortlich ist. In Umkehrung der während der Pubertät stattfindenden Prozesse geht nach der Menopause das Schamhaar zurück, die großen Schamlippen und die Klitoris werden kleiner (941), und der Introitus wird enger und trocken.

Die Haut der Vulva wird, ähnlich wie andere Hautbereiche, während des Alterungsprozesses atrophisch. Als Bestandteil des weiblichen Genitaltraktes reagiert sie aber auf einen Östrogenmangel stärker als die Haut anderer Körperregionen, da das verhornte Plattenepithel des äußeren weiblichen Genitales vom Östrogenspiegel abhängig ist. Mit dem Abfall der Östrogene nimmt die Exfoliation der Epithelzellen von der Vulvahaut stark ab, und der Glycogengehalt geht zurück. Die Haut der Vulva verliert das subkutane Fett, ihren Turgor, die Elastizität und wird dünner.

Im Zusammenhang mit derartigen atrophischen Vorgängen entwickeln sich bei postmenopausalen älteren und alten Frauen häufig Veränderungen im Aufbau des Epithels und Koriums, die heute als *Dystrophien,* früher als *Craurosis vulvae,* bezeichnet werden. Man unterscheidet eine

atrophische Form = Lichen sclerosus,
hyperplastische Form = hyperplastische Dystrophie,
kombinierte Form = gemischte Dystrophie,

wobei die beiden letztgenannten Formen in etwa 5 % der Fälle zelluläre Atypien leichter, mittlerer oder schwerer Art aufweisen, also bereits als Präkanzerosen zu werten sind.

Es handelt sich um *fortschreitende, chronische Sklerosierungsvorgänge,* die zu einer Stenose des Introitus vaginae und einem weitgehenden Schwund der kleinen Labien und der Klitoris führen. Die Haut der Vulva, manchmal auch des Perineums und des perianalen Bereichs, erscheint trocken, dünn, pigmentarm und bei weiterem Fortschreiten pergamentartig. Oft finden sich zirkumskripte, multiple oder diffuse *Leukoplakien,* die als grau-weißliche Verdickungen mit Fissuren erscheinen (516) und für die Entstehung eines Vulvakarzinoms von besonderer Bedeutung sind. Die betroffenen Frauen klagen fast immer über einen *unerträglichen Pruritus,* ein Gefühl des Wundseins und Schmerzen, vor allem beim Geschlechtsverkehr, wenn dieser überhaupt noch wegen der Stenose ausgeübt werden kann. Gelegentlich bestehen ekzematöse Veränderungen. Die Hautveränderungen sowie die durch den dauernden Juckreiz bedingten Kratzeffekte führen leicht zu Infekten.

Die Diagnose ergibt sich in erster Linie aus dem typischen Aussehen, muß aber im Einzelfall durch Zytologie oder eine Biopsie zum Ausschluß prämaligner oder maligner Veränderungen untermauert werden. Da Östrogene die Verhornungstendenz des Epithels noch fördern können, wird die früher weit verbreitete Östrogentherapie heute in Frage gestellt, wenn auch über gute Erfahrungen mit einer Östrogencreme, die allerdings im Verhältnis 1 : 1 in Kombination mit einer 1 %igen kortikoidhaltigen Creme verabreicht wurde (65), berichtet wird. Damit soll selbstverständlich nicht gesagt werden, daß eine Patientin, bei der ein Lichen sclerosus besteht, wegen Östrogenmangelerscheinungen nicht mit Östrogenen behandelt werden kann. Bewährt hat sich bei der Behandlung

von Dystrophien der Vulva die Anwendung einer *2 %igen Testosteronpropionatsalbe*. Da das Androgen durch die Haut resorbiert wird, sollte man bei längerer Anwendung auf Anzeichen eines systemischen Androgeneffekts achten. Begleitinfekte sollten durch lokal wirkende Fungizide oder Breitspektrumantibiotika behandelt werden.

Der Pruritus spricht recht gut auf die lokale Anwendung von Kortikoiden an, die jedoch wiederum atrophische Veränderungen herbeiführen können. Als recht wirksam bei sonst therapieresistenten Fällen erwies sich die subfokale Infiltration mit einer mikrokristallinen Suspension von Triamcinolon (40 %).

Im Gegensatz zu den Dystrophien, die mehr durch atrophische Veränderungen charakterisiert sind, liegt bei *Dysplasien der Vulva* eine Ausreifungsstörung des Epithels mit einer Störung des schichtförmigen Aufbaus vor. In Analogie zu den Verhältnissen an der Portio unterscheidet man eine leichte, mäßig schwere und schwere Form der Dysplasie der Vulva, die makroskopisch durch die von der Umgebung abweichende Farbe, die Erhabenheit und scharfe Abgrenzung imponieren. Schwere Dysplasien und gemischte und hyperplastische Dystrophien mit Atypien sind als Präkanzerosen zu betrachten. Sie werden heute mit dem Morbus Bowen u. a. als vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) zusammengefaßt. In der Symptomatik ähneln die Dysplasien den Dystrophien der Vulva, brauchen aber keine Beschwerden zu verursachen.

Die Behandlung besteht in der Exzision der Läsion im Gesunden (812).

Endometrium

Wenn die Frau das Alter von 35 Jahren überschritten hat, nimmt die funktionelle Länge des Cavum uteri allmählich ab, vermutlich im Zusammenhang mit dem langsamen Rückgang der Östrogenproduktion (497). Dieser Prozeß beschleunigt sich nach der Menopause; das Corpus uteri verliert 30 bis 50 % seiner Größe und ist schließlich kleiner als die Zervix.

Histologisch macht sich der Östrogenmangel sowohl im *Endometrium* als auch im *Myometrium* in Form einer Atrophie bemerkbar. Das Endometrium postmenopausaler Frauen enthält nur sehr dünne, schwach ausgebildete Epithelzellen mit abgestumpften Mikrovilli. Die Blutgefäße sind extrem dünnwandig und zart. Brüche in den Gefäßen und in der Epitheloberfläche deuten auf häufige Blutungen hin, die aber wegen des geringen Blutverlustes subklinisch bleiben (279). Drüsen findet man selten; sie sind entweder zystisch erweitert oder atrophisch und weisen nur eine geringe oder gar keine Sekretion auf (941). Die Stromazellen sind klein und kaum entwickelt oder fehlen ganz. Vorhandene Myome werden häufig atrophisch und verkalken (65). Obwohl sich das Endometrium im Ruhezustand befindet und eine niedrige Mitoserate aufweist, enthält der Uterus auch nach der Menopause noch Östrogen- und Progesteronrezeptoren, die die gleichen Eigenschaften haben wie in der Prämenopause (911, 695). Aus diesem Grund kommt es auch in einem atrophischen Endometrium bei Zufuhr von Östrogenen sofort zu einer starken Stimulation der DNS-Synthese im Epithel (288) (Abb. **42**). Die bei In-vitro-Untersuchungen gefundenen inaktiven Östrogenrezeptoren dürften Artefakte darstellen, die auf eine gesteigerte Proteasenaktivität im postmenopausalen Uterus zurückzuführen sein könnten (695).

Wirkung der Östrogene

Unter einer Östrogentherapie wird die DNS-Synthese im Epithel und – in weitaus geringerem Maße – im Stroma des Endometriums aktiviert (288) (Abb. **42**). Die gesteigerte Mitoserate in den Drüsen, im Stroma und in den Gefäßen führt zu einem raschen Wachstum des Endometriums, das um so stärker ist, je höher die Östrogene dosiert sind und je länger die Behandlung durchgeführt wird. Eine vollständige Proliferation erreicht man in 14 Tagen, wenn täglich 4 mg Östradiolvalerat eingenommen werden (236). In diesem Zeitraum verursachen 2 mg Östradiolvalerat ebenso wie 2 mg mikronisiertes Östradiol nur eine mäßige Proliferation. Nach einer 15- bis 20tägigen Behandlung mit 1,25 mg konjugierter Östrogene findet man ein normal ausgereiftes proliferatives Endometrium mit beiden Epithelzelltypen, den sekretorischen Zellen und den Zilienzellen, wobei die Zahl der letzteren größer ist als in der Follikelphase des Normalzyklus. Mikroskopisch

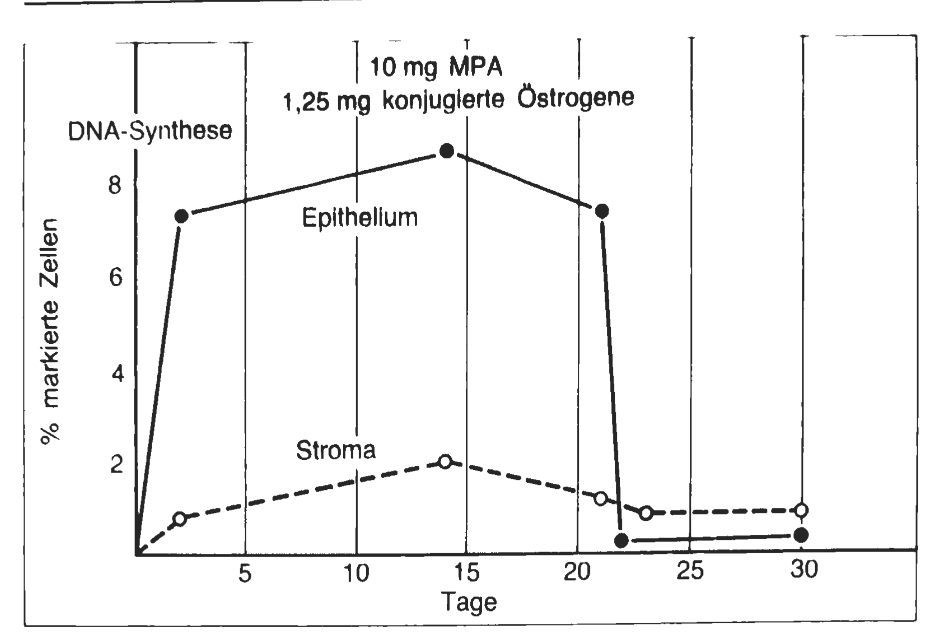


Abb. **42** Die Wirkung einer zyklischen Sequenztherapie mit Östrogenen (Tag 1 bis 25) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) auf die DNA-Synthese im Epithel und Stroma des Endometriums postmenopausaler Frauen (288).

bietet sich das Bild pseudostratifizierter, tubulärer Drüsen, die von vielen Stromazellen umgeben sind. Unter einer Östrogensubstitution entspricht die Enzymausstattung der Endometriumzellen der in der Follikelphase (279). Auch die Konzentration der Östrogenrezeptoren im Zellkern und der Progesteronrezeptoren im Zytosol ist während einer Östrogenbehandlung so hoch wie in der Follikelphase eines Normalzyklus (472). Typ und Dosis des Östrogens spielen dabei nur eine untergeordnete Rolle, denn unter der Therapie mit täglich oral 0,625 mg oder 1,25 mg konjugierter Östrogene, 2 mg Östradiolvalerat, 1,5 mg Östronsulfat oder perkutan 3 mg Östradiol oder mit einem Implantat von 50 mg Östradiol werden ähnliche Rezeptorspiegel im Endometrium erreicht und die DNS-Synthese in ähnlicher Weise stimuliert (977, 978).

Demnach ist die parenterale Applikation ebenso wirksam wie die orale, und die Dosis von 0,625 mg konjugierter Östrogene hat den gleichen Effekt auf das Endometrium wie 1,25 mg. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, *daß eine Therapie mit 1,25 mg konjugierter Östrogene normalerweise überdosiert ist.*

Hinsichtlich der proliferierenden Wirkung auf das Endometrium ist Östradiol das wichtigste Östrogen, während Östron und Östriol wegen ihrer relativ geringen Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor (s. S. 120) nur eine geringe Bedeutung haben. Zwar überwiegt unter einer oralen Östrogentherapie die Serumkonzentration des Östrons im Vergleich zum Östradiol, doch dominiert Östradiol innerhalb des Zellkerns im Endometrium mit 3 : 1 gegenüber der Konzentration des Östrons (472).

Bei unbehandelten postmenopausalen Frauen ist der Serumspiegel des Östrons mit etwa 45 pg/ml sogar dreimal so hoch wie der des Östradiols. Aber auch dann geht der proliferative Stimulus auf das Endometrium in erster Linie vom Östradiol aus. Es wurde nämlich gezeigt, daß in proliferierenden Bereichen des postmenopausalen Endometriums Östradiol in erheblichen Mengen lokal aus Östron bzw. Östronsulfat gebildet wird (133).

Verantwortlich dafür sind Sulfatasen und vor allem die Östradiol-17β-Dehydrogenase, die als Oxidoreduktase nicht nur Östradiol in Östron, sondern umgekehrt Östron in Östradiol umwandelt, wobei die jeweiligen Konzentrationen der Reaktionspartner die Richtung bestimmen. Auf diese Weise stellt Östronsulfat, das in zehnmal höherer Konzentration als Östron zirkuliert und wie dieses leicht in die Endometriumzellen gelangt, bei postmenopausalen Frauen eine wichtige lokale Östradiolquelle innerhalb des Endometriums dar. Man schätzt, daß die Östradiolkonzentration im Endometrium zu 20 % vom Serumöstradiol, zu 5 % vom Serumöstron und zu 75 % vom Östronsulfat bestimmt wird (133). Dagegen spielt die direkte Aromatisierung von Androgenen in Östrogene innerhalb des Endometriums keine Rolle.

Da das Endometrium kein homogenes Bild zeigt, findet man in proliferierten Gebieten hohe lokale Enzymaktivitäten, so daß es zu einer gesteigerten fokalen Proliferation kommen kann (133). Bei länger andauernder, ungehinderter Östrogeneinwirkung, insbesondere bei höherem Östrogenspiegel, können sich daraus *herdförmige Hyperplasien* entwikkeln. Die These der ätiologischen Rolle des Östrons bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms dürfte damit widerlegt sein; vielmehr führt ein hoher Östronspiegel zu einer gesteigerten fokalen Bildung von Östradiol im Endometrium, welches bei langfristiger Einwirkung auch atypische Hyperplasien induzieren kann.

Bei der üblichen Dosierung und Applikationsweise hat Östriol keine proliferierende Wirkung auf das Endometrium. Erst ab einer Dosis von 8 mg täglich findet man nach mindestens 4wöchiger Behandlung einen leichten proliferativen Effekt. Wird aber diese Dosis durch zweimalige Gabe von 4 mg täglich in ihrer Wirkungsdauer verlängert, so kommt es zu einer deutlichen Proliferation des Endometriums (726) (s. S. 111). Die gleiche Wirkung hat die Einnahme von 2 mg Östriol dreimal täglich; nach einer 2- bis 3monatigen Behandlung konnte man mit einem Gestagentest bei 60 % der Frauen eine vaginale Blutung auslösen (247).

Ähnlich wie die zeitliche Streckung eines hohen Östriolspiegels zu einer deutlichen Steigerung der proliferierenden Wirkung des Östriols führt, hat ein über mehrere Monate gleichmäßig erhöhter Östradiolspiegel, wie dies bei Östradiolimplantaten der Fall ist (s. S. 108), einen weitaus stärkeren Effekt auf das Endometrium als ein kurzfristiger Anstieg des Östrogenspiegels nach oraler, vaginaler oder nasaler Applikation. Dies erklärt wohl das Auftreten von Endometriumhyperplasien bei über der Hälfte der Frauen mit Östradiolimplantaten (977). Auch die perkutane Applikation von 3 mg Östradiol in einem Gel täglich über mehrere Monate führt zu einem relativ gleichmäßig erhöhten Östradiolspiegel und zu einer starken Proliferation des Endometriums, die selbst durch die Gabe von 5 mg Lynestrenol an 10 Tagen pro Zyklus nicht gehemmt werden kann (406). Dagegen kommt es bei Anwendung von Östradiolpflastern (4 mg alle 3 Tage) über 3 von 4 Wochen pro Zyklus nur zu einer mäßigen Proliferation. Dabei treten bei über 60 % der Frauen Durchbruchsblutungen auf (975).

Ungehinderter Östrogeneinfluß – Hyperplasie

Es besteht wohl kein Zweifel mehr an einem Kausalzusammenhang zwischen einer langfristigen ungehinderten, d. h. nicht durch die Wirkung eines Gestagens unterbrochenen Östrogeneinwirkung und der Entwicklung einer *zystisch-glandulären Hyperplasie, die*

unter Umständen über eine adenomatöse und atypische Hyperplasie bis hin zur potentiell malignen Degeneration fortschreiten kann. Dabei ist die adenomatöse Hyperplasie als *Präkanzerose* anzusehen. Hyperplasien entstehen durch eine anhaltende zelluläre Hyperstimulation in einem östrogen-dominierten Milieu, so daß in erster Linie die Dauer der Östrogeneinwirkung Ausmaß und Schweregrad der epithelialen Veränderungen bestimmen. Dies kann nach 2 Monaten der Fall sein, aber auch erst nach 3 Jahren eintreten. Auch die Höhe des Östrogenspiegels (bei Anovulation) oder der Dosis (bei einer Östrogensubstitution) spielen eine Rolle. Dagegen findet man hinsichtlich der Konzentration der nuklearen Östrogenrezeptoren, der Aktivität der Östradioldehydrogenase oder anderer biochemischer Parameter keinen Unterschied zwischen einem hyperplastischen und einem normal proliferierten Endometrium (344). Wenn postmenopausale Frauen einen erhöhten Östrogenspiegel aufweisen, ist das Risiko von Hyperplasien bzw. dysfunktionellen Blutungen (s. S. 209) erhöht; dies ist häufig bei Vorliegen einer Adipositas der Fall (303) (s. S. 254). Bei postmenopausalen Frauen mit benignen Veränderungen des Endometriums (Polypen, Hyperplasien) ist das Serumöstron um 45 % höher als bei Frauen, deren Endometrium atrophisch ist, während Östradiol bei beiden oft im gleichen Bereich liegt (944, 110). Östron und Östradiol werden nach der Menopause überwiegend peripher aus adrenalen Androgenen gebildet. Deshalb findet man bei Frauen mit Hyperplasien einen Anstieg des DHEA um 100 %, des DHEA-S um 85 % und des Testosterons um 80 % (110). Bereits durch eine Verdopplung der peripheren Aromatisierungsrate kann es bei adipösen Frauen nach der Menopause zu einem starken Anstieg der Östrogene, insbesondere des Östrons (303) kommen.

Wenn Frauen blutungsfrei bleiben, obwohl die endogene Östrogenproduktion hoch ist, kann das Risiko einer Hyperplasie mit Hilfe des *Gestagentests* eingeengt werden. Wenn auf das Gestagen eine Blutung erfolgt, sollte das Risiko so lange durch eine zyklische Gestagengabe kontrolliert werden, bis die endogene Östrogenproduktion abfällt (290) und die Patientin schließlich amenorrhoisch wird (s. S. 41).

Zyklische Östrogentherapie

Da eine *kontinuierliche Östrogentherapie* als Dauerstimulus auf das Endometrium einwirkt, hatte sich in der Vergangenheit eingebürgert, nach der Einnahme eines Östrogens für 21 Tage *eine Einnahmepause von einer Woche Dauer einzulegen.*

Man ging davon aus, daß in dieser Woche das proliferierte Gewebe entweder zur Regression kommt oder abgestoßen wird (Entzugsblutung), so daß ein kumulativer Östrogeneffekt vermieden wird.

Es hat sich aber herausgestellt, daß die zyklische Östrogentherapie hinsichtlich des Risikos einer Hyperplasie *keinerlei Vorteil gegenüber der kontinuierlichen Verabreichungsweise aufweist.* So beträgt die Inzidenz einer glandulär-zystischen Hyperplasie bei einer zyklischen Therapie mit 0,625 mg konjugierter Östrogene 4,5 pro 100 Zyklen und bei der kontinuierlichen Einnahme 3,7 pro 100 Zyklen (803). In beiden Fällen beläuft sich die kumulative Inzidenz zwischen 40 und 50 % jährlich (Abb. **43**). Der einzige Vorteil der zyklischen Therapie liegt darin, daß es seltener zu unregelmäßigen Blutungen kommt (304).

Demnach kann sich bei zyklischer Einnahme von Östrogenen eine glandulär-zystische

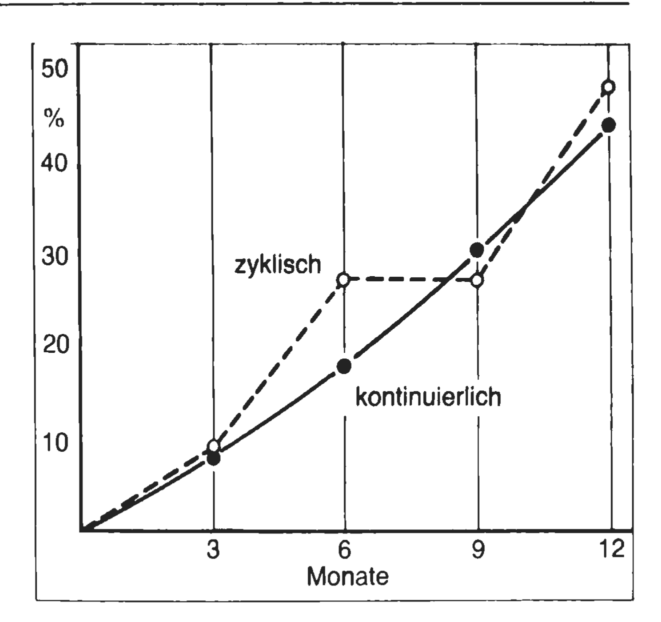


Abb. **43** Kumulative Inzidenz der Entwicklung von Endometriumhyperplasien innerhalb eines Jahres unter einer Östrogentherapie (803).

oder auch adenomatöse Hyperplasie entwickeln, obwohl regelmäßig Entzugsblutungen stattfinden. Dabei findet nämlich nur eine fokale Abstoßung der Oberflächenschicht des proliferierten Endometriums statt, während der überwiegende Teil immer wieder zurückbleibt und damit fortwährend dem Östrogenstimulus ausgesetzt bleibt (881, 47).

Während der Östrogenbehandlung findet man häufig fokale Degenerationen der kleinen Endometriumgefäße, die extrem dünnwandig sind und deren Endothel eine unregelmäßige Oberfläche aufweist (279). Die Stromazellen sind klein, arm an Glycoproteinen und umfassen die Drüsen und Gefäße nur lückenhaft. Infolgedessen kommt es leicht zu Gefäßbrüchen, Thrombosen und Blutungen, die meist unregelmäßig und unvorhersehbar sind, und als Schmierblutungen oder als übermäßige Blutungen in Erscheinung treten können (279). Unter dem Östrogeneinfluß findet nämlich eine erhöhte Freisetzung von Plasminogenaktivatoren im Endometrium statt, so daß die Blutungen durch eine gesteigerte Fibrinolyse verlängert sein können (139).

Während einer zyklischen Östrogentherapie kommt es in der tablettenfreien Woche *nicht zu einer regulären Regression,* sondern nur zu einem unregelmäßigen, fokalen Zerfall des Endometriums. Manche Bereiche werden bis zur Basalis entblößt, während der größte Teil des proliferierten Endometriums erhalten bleibt und weiterwächst (279).

Dementsprechend läßt sich aus dem Blutungsverhalten nicht erkennen, ob sich eine Hyperplasie entwickelt oder nicht; dies gilt auch für regelmäßige Entzugsblutungen unter einer Sequenztherapie, wenn das Gestagen nicht lange genug gegeben wird (s. S. 198) (973). Kommt es beispielsweise unter hohen Dosen von Östrogenen zu unregelmäßigen Durchbruchsblutungen, so findet man bei diesen Frauen häufiger ein normales Endometrium als eine Hyperplasie (Tab. **17**).

Andererseits schließt das Ausbleiben einer Blutung eine Hyperplasie des Endometriums nicht aus (973), obwohl sich eine Hyperplasie häufiger bei unregelmäßigen als bei regelmäßigen Blutungen findet.

Während einer ein- bis zweijährigen zyklischen Therapie mit niedrig-dosierten Östrogenen (0,625 mg konjugierte Östrogene, 1 mg Östradiolvalerat, 1 mg Östradiol oder 1,5 mg

Tabelle **17** Blutungsverhalten bei Frauen mit normalem und hyperplastischem Endometrium unter einer zyklischen Östrogentherapie (973).

	Blutungsverhalten	normales Endometrium	Hyperplasien
hochdosierte Östrogene:		(n)	(n)
	Entzugsblutung	(14) 20%	(8) 12%
	Durchbruchsblutung	(11) 16%	(6) 7%
	keine Blutung	(22) 32%	(9) 13%
niedrig-dosierte Östrogene:			
	Entzugsblutung	(3) 8%	(1) 3%
	Durchbruchsblutung	(5) 13%	(4) 11%
	keine Blutung	(23) 62%	(1) 3%

Östronsulfat) kommt es bei etwa 10 bis 15 % der Frauen zu einer zystisch-glandulären und bei etwa 5 % zu einer adenomatösen bzw. atypischen Hyperplasie (973, 970, 128). Werden höhere Östrogendosen angewandt (1,25 mg konjugierte Östrogene, 2 mg Östrogenvalerat, 2 mg Östradiol oder 3 mg Östronsulfat), so liegt der Anteil der Frauen mit einer zystisch-glandulären Hyperplasie bei 15 bis 25 % und mit einer adenomatösen bzw. atypischen Hyperplasie bei 5 bis 10 % (973, 691, 898). Allerdings spielt dabei auch die Behandlungsdauer eine wichtige Rolle. Führt man die Substitution mit Implantaten von 50 mg Östradiol durch, so kann man aufgrund des permanenten östrogenen Stimulus bei mehr als 50 % der Frauen eine Hyperplasie und schwere vaginale Blutungen erwarten (881).

Bevor bei postmenopausalen Frauen mit einer Östrogentherapie begonnen wird, sollte daran gedacht werden, *daß bereits ein abnormales Endometrium vorhanden sein kann.* Immerhin findet man bei 1 bis 2 % dieser Frauen Polypen, Hyperplasien oder ein Adenokarzinom des Endometriums, die nicht erkannt wurden, weil keine auffälligen vaginalen Blutungen aufgetreten waren (1004, 128). Mit einer Hyperplasie muß gerechnet werden, wenn eine postmenopausale Frau auf die Einnahme eines Gestagens blutet (368). Prämenopausale Menorrhagien deuten auf eine adenomatöse Hyperplasie hin.

Falls eine zyklische Östrogentherapie ohne zusätzliche Gestagengabe geplant ist, sollte sicherheitshalber zuvor eine *Kürettage* oder *Endometriumsbiopsie* durchgeführt werden. Zur Überwachung sollte – unabhängig vom Blutungsverhalten – im Abstand von 6 Monaten die histologische Untersuchung wiederholt werden, da sich eine Hyperplasie schon in 2 Monaten (aber auch erst nach 3 Jahren) entwickeln kann (973, 106). Treten unter einer niedrig-dosierten zyklischen Östrogentherapie regelmäßige Entzugsblutungen auf, so dürfte eine Kürettage im Abstand von 12 bis 15 Monaten ausreichend sein, da unter diesen Bedingungen Hyperplasien seltener sind. Jede unregelmäßige Blutung stellt aber eine Indikation für eine sofortige Kürettage dar (106).

Therapie der Hyperplasien

Durch die *regelmäßige Anwendung von Gestagenen* kann man nicht nur die Entstehung einer Hyperplasie verhindern, sondern sogar bereits bestehende glandulär-zystische und adenomatöse Hyperplasien beseitigen (40). Dabei unterscheiden sich die einzelnen Ge-

stagene in ihrer Effektivität; *beispielsweise ist Norethisteron wirksamer als Medroxyprogesteronacetat* (307). Durch eine zweimonatige bis dreimonatige zyklische Behandlung mit täglich 5 mg Norethisteron (über 3 von 4 Wochen) können alle glandulär-zystischen Hyperplasien und 75 % der adenomatösen Hyperplasien geheilt werden, sofern das Gewebebild nicht schon weitgehend atypisch ist (898). Aber auch andere Gestagene wie Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat oder 17-Hydroxyprogesteroncaproat sind recht wirksam, wenn die Behandlung über 3 bis 6 Monate zyklisch durchgeführt wird (290, 302).

Dabei spielt eine wichtige Rolle, ob die Rezeptormechanismen im Endometrium noch intakt sind. Bei etwa 70 % der hyperplastischen Endometria findet man Progesteronrezeptoren und bei über 90 % Östrogenrezeptoren (241). *Die Häufigkeit nimmt mit zunehmender Atypie ab.* Die Erfolgsrate der Gestagentherapie von Hyperplasien entspricht mit etwa 70 % recht gut dem erwähnten Anteil an progesteronrezeptorpositiven Gewebeproben (241).

Fehlschläge sind eigentlich nur dann zu erwarten, wenn die Gestagengabe über weniger als 10 Tage pro Zyklus gegeben wird oder wenn die geweblichen Veränderungen zu weit fortgeschritten sind.

Der Behandlungserfolg muß auf jeden Fall durch eine Kürettage abgesichert werden. Ist eine gewisse Regression erkennbar, sollte die Gestagenbehandlung für weitere 3 Monate durchgeführt werden. Hat sich das Gewebebild normalisiert, kann die *Sequenztherapie* mit Östrogenen und Gestagenen in der beschriebenen Weise fortgesetzt werden, oder durch eine *kontinuierliche Kombinationstherapie* (s. S. 200) ersetzt werden, um ein Rezidiv zu verhindern (290). Persistiert eine ödematöse Hyperplasie trotz Kürettage und Hormontherapie, ist eine Hysterektomie nicht zu umgehen.

Endometriose

Nach der Menopause tritt die Endometriose seltener auf. Es kann aber – auch bei Frauen mit bilateraler Ovarektomie und Hysterektomie – unter einer langfristigen Östrogentherapie zur Reaktivierung einer Endometriose, z. B. im Urogenitalbereich, und zur Weiterentwicklung in eine atypische Hyperplasie kommen (457).

Wirkung der Gestagene

Gestagene haben einen *ausgeprägten antiöstrogenen und antiproliferativen Effekt* auf das prä- und postmenopausale Endometrium. Dabei wird ein proliferiertes Endometrium sekretorisch umgewandelt. Es kommt zu typischen Veränderungen im Muster der intrazellulären Proteinsynthese, insbesondere zu einer Aktivierung verschiedener Enzyme. Unter der Gestagenwirkung findet die Umwandlung des Drüsenepithels in zylinderförmige sekretorische Drüsen statt, die durch größere Stromazellen voneinander getrennt sind. Als frühesten Effekt, und zwar bereits 3 Tage nach der ersten Gestagengabe, erkennt man eine subnukleäre Vakuolisierung und einen Verlust an pseudostratifizierten Drüsen. Nach 7 Tagen ist der volle sekretorische Effekt erreicht, und man findet die gleichen Veränderungen in den Epithelzellen der Oberfläche und Drüsen (zahlreiche

Mikrovilli und Sekretionsprodukte) wie zwischen dem 19. und 21. Tag eines Normalzyklus (288, 279). Auch die Enzymaktivitäten entsprechen der normalen Lutealphase.

Ultrastrukturell erkennt man eine Hypertrophie des Golgi-Apparats, eine subnukleoläre Akkumulation von Glycogen, die Entwicklung von Riesenmitochondrien und eines nukleolären Kanalsystems (279). Dabei sind niedrige Gestagendosen (150 μg Norgestrel oder 2,5 mg Norethisteron) ebenso wirksam wie höhere (500 μg Norgestrel oder 5 mg Norethisteron) (977, 978). Nach 7- bis 10tägiger Einnahme eines Gestagens findet man Spiralarterien und prädezidual umgewandelte Stromazellen. Drüsen und Gefäße sind von glycoproteinreichen Stromazellen umgeben, so daß deren Integrität auch beim Hormonentzug erhalten bleibt. Nach Beendigung der Einnahme kommt es zu einer regulären Regression des Endometriums. Die Stromazellen verhindern einen übermäßigen Gewebsverlust und erhalten den überwiegenden Teil der Funktionalis, so daß sich das Endometrium an den ersten Tagen des folgenden Zyklus wieder aufbauen kann (279). Dabei schützt eine Muzinschicht, die von den Epithel- und Stromazellen durch Abgabe von Kohlenhydraten gebildet wird, die Zellen vor dem Angriff lytischer Enzyme aus den zerfallenden Zellen (278). Vier Tage nach Absetzen der Gestagene erkennt man herdförmige nukleäre Pyknosen, eine Infiltration von Leukozyten und fokal eine zunehmende Abstoßung des Endometriums (288). Aufgrund der Hypertrophie des vaskulären Endothels ist der Durchmesser der Gefäßlumina verringert (278). Dazu kommt, daß die Gestagene die Freisetzung von Plasminogenaktivatoren im Endometrium hemmen. Beides trägt dazu bei, daß der Blutverlust relativ gering bleibt (139). Insgesamt kommt es unter einer zyklischen Östrogen-Gestagen-Therapie bei der Entzugsblutung *zu einer wirksameren Abstoßung des Endometriums* als nach alleiniger Einwirkung endogener und exogener Östrogene. Dies trägt dazu bei, eine Akkumulation potentiell neoplastischer Zellen zu verhindern.

Die antiproliferativen Eigenschaften der Gestagene manifestieren sich in einer ausgeprägten Hemmung der Mitoserate bzw. der DNS-Synthese im Epithel des Endometriums. Während der ersten 5 Tage einer Behandlung mit 10 mg Medroxyprogesteronacetat wird zwar die DNS-Synthese wenig unterdrückt; am 6. Tag erfolgt dann aber ein abrupter Abfall (s. Abb. **42**) (288). Dies bedeutet, daß eine nur 5tägige Gestagengabe unzureichend ist. Wird dagegen das Gestagen über einen Zeitraum von 10 Tagen gegeben, so bleibt die DNS-Synthese bis zu 6 Tage nach Absetzen der Behandlung fast völlig unterdrückt. Im Stroma ist die östrogenabhängige DNS-Synthese weitaus geringer als im Epithel; sie wird aber auch durch Gestagene nur wenig supprimiert (Abb. **42**).

Untersucht man die Dosisabhängigkeit der antiöstrogenen Wirkung der Gestagene, so zeigt sich, daß bereits mit einer Dosierung von 1 mg Norethisteron oder 150 μg Norgestrel die maximale Hemmung der DNS-Synthese und der Mitosen erreicht wird (839, 978) (Abb. **44**). Wird die sehr hohe Dosis von 10 mg Norethisteron angewandt, *schwächt sich der Effekt sogar deutlich ab,* möglicherweise aufgrund einer übermäßigen Suppression der Progesteronrezeptoren (839, 977). Die Verringerung der Östrogenrezeptorkonzentration im Zellkern ist unter der Einnahme von 5 mg Norethisteron bzw. 150 μg Norgestrel am stärksten; aber auch mit 1 mg Norethisteron werden Verhältnisse wie in der Lutealphase erreicht (Abb. **44**). Auch hinsichtlich der Aktivierung der Östradiol-17ß-Dehydrogenase sind 5 mg Norethisteron und 150 μg Norgestrel am effektivsten. Doch auch hier reicht 1 mg Norethisteron schon völlig aus, um die Aktivität des östradiolmetabolisierenden Enzyms im glandulären Epithel des Endometriums so zu stimulieren, daß

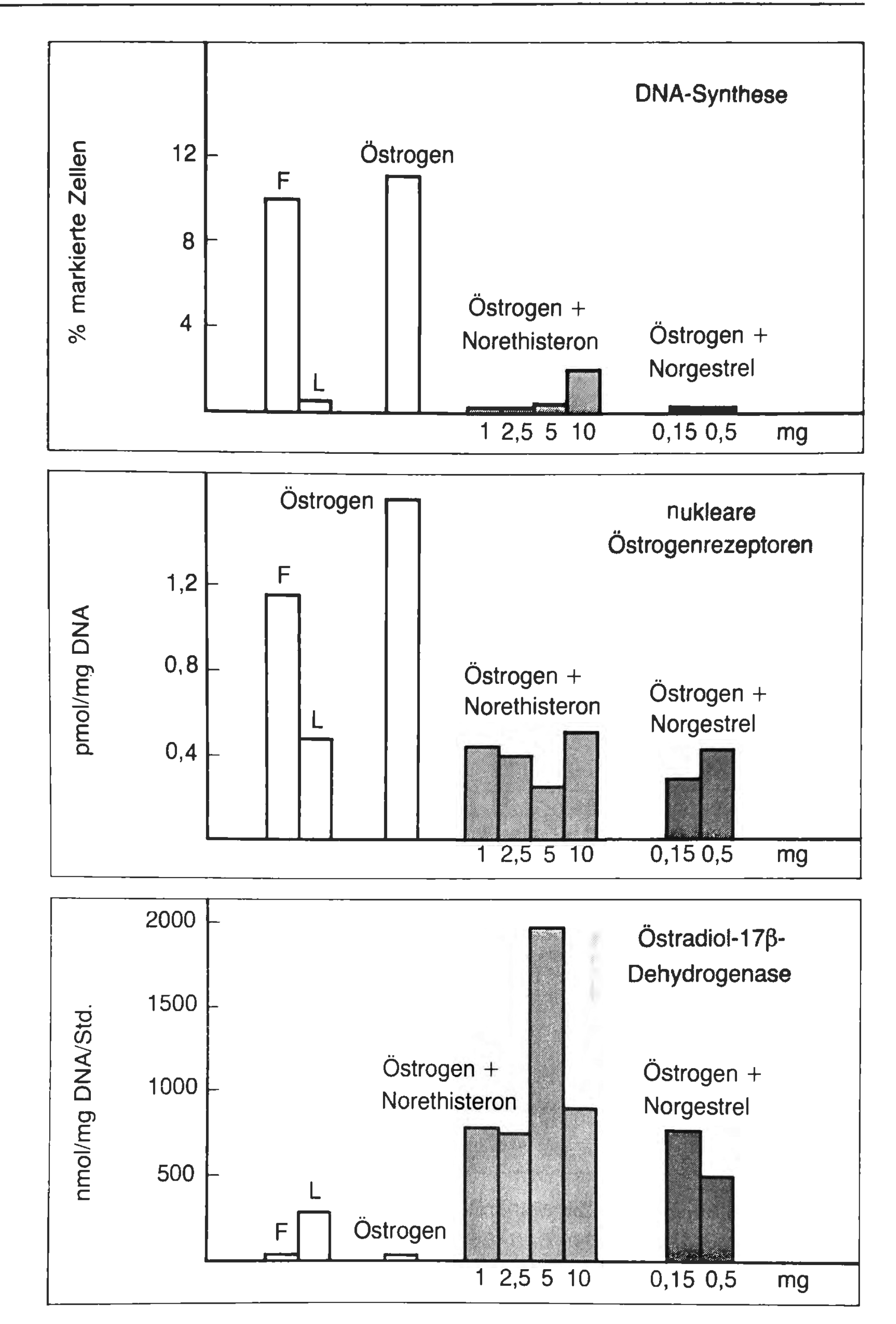


Abb. **44** Einfluß einer 10tägigen Behandlung mit verschiedenen Gestagendosen auf die DNA-Synthese, die Konzentration der Östrogenrezeptoren im Kern und die Aktivität der Östradiol-17β-Dehydrogenase im Endometrium postmenopausaler Frauen, die mit Östrogenen behandelt werden (978) (F = Follikelphase, L = Lutealphase).

sie dreimal so hoch ist wie in der Lutealphase (978) (Abb. **44**). Im Stroma bleibt die Dehydrogenasenaktivität auch unter dem Einfluß der Gestagene niedrig. Hier werden nur die DNS-Synthese und die Konzentration der nukleären Östrogenrezeptoren reduziert (978). Andere Enzyme wie die Isozitratdehydrogenase, die saure und die alkalische Phosphatase im Endometrium werden ebenfalls aktiviert (977, 472).

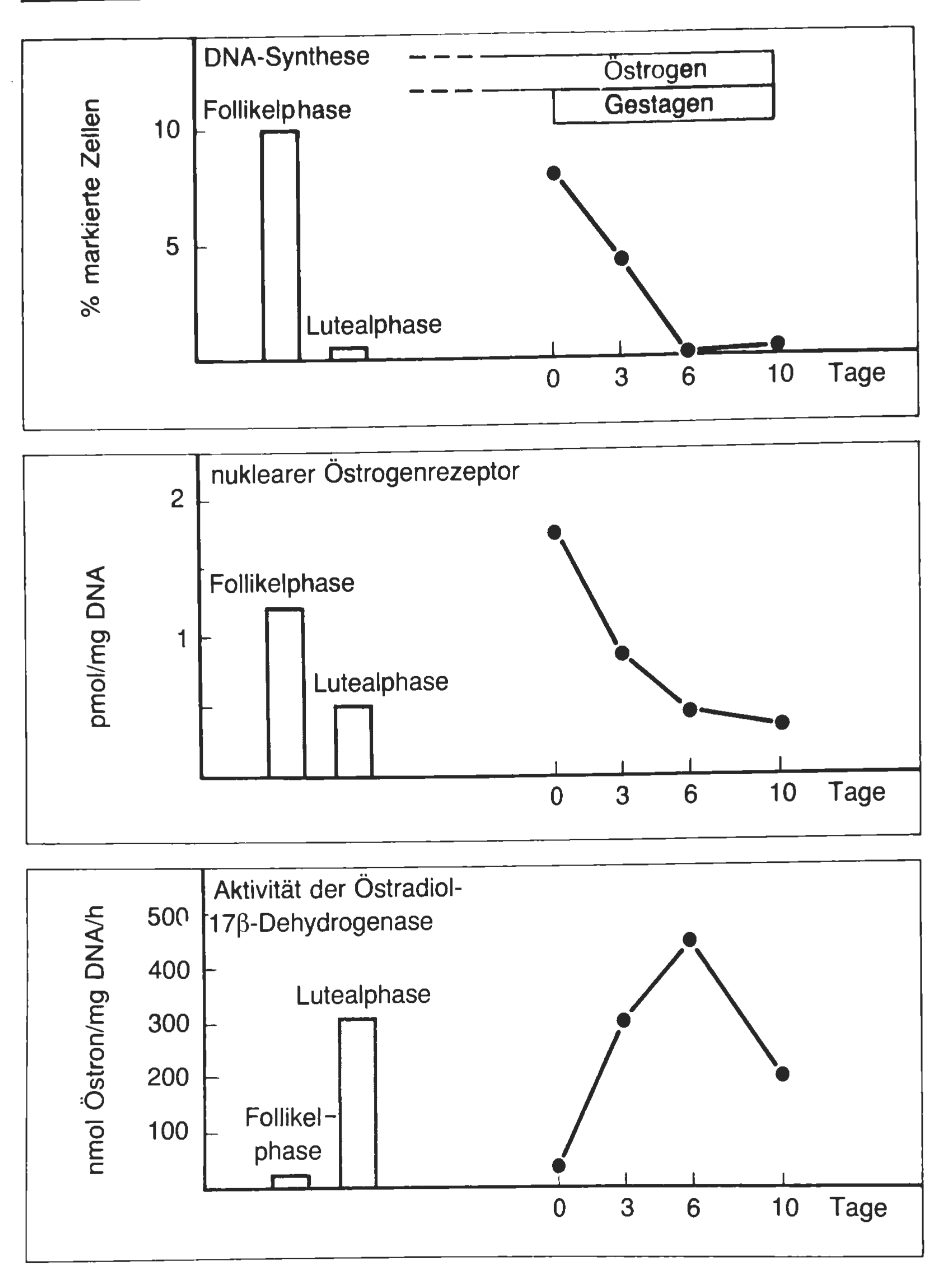


Abb. **45** Zeitabhängiger Effekt einer Behandlung mit 0,5 mg Norgestrel oder 5 mg Norethisteron auf die DNA-Synthese, die Östrogenrezeptorkonzentration und die Aktivität der Östradiol-17β-Dehydrogenase im Endometrium postmenopausaler Frauen, die mit Östrogenen behandelt werden (881, 977) (F = Follikelphase, L = Lutealphase).

Obwohl man schon mit relativ niedrigen Dosierungen des Gestagens einen optimalen Antiöstrogeneffekt erzielen kann, *spielt die Dauer der Behandlung eine wichtige Rolle*. Zwar wird schon nach 6tägiger Einnahme von 5 mg Norethisteron oder 500 μg Norgestrel der maximale Effekt auf die DNS-Synthese und die Aktivität der Östradiol-17β-Dehydrogenase erreicht (977, 978) (Abb. **45**), doch weiß man inzwischen, *daß die Gestagenbehandlung über mindestens 13 Tage pro Zyklus fortgeführt werden muß*, um die Entstehung einer Hyperplasie zuverlässig zu unterbinden (881, 977). Der antiöstrogene Effekt der Gestagene auf das Endometrium beruht letzten Endes auf der deutlichen Verrin-

Tabelle **18** Die Wirkung einer Östrogentherapie bzw. einer sequentiellen Östrogen-Gestagen-Therapie auf die Konzentrationen von Östron, Östradiol und der Östrogenrezeptoren in den Zellkernen des postmenopausalen Endometriums (in pmol/mg DNS) (472).

	Östrogentherapie	Östrogen-Gestagen-Therapie
Östron	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,01
Östradiol	1,52 ± 0,06	0,66 ± 0,03
Östrogenrezeptoren	1,40 ± 0,02	0,58 ± 0,01

gerung der im genetischen Material der Epithelzellkerne vorhandenen Östradiolkonzentration (Tab. **18**).

In gleicher Weise fällt auch die Konzentration der Östrogenrezeptoren ab, während Östron, das nur eine geringe östrogene Aktivität aufweist, unverändert bleibt (472, 971). Durch die Aktivierung der Östradiol-17β-Dehydrogenase wird Östradiol vermehrt in Östron umgewandelt, das nur eine geringe Affinität zu den Rezeptoren besitzt. Die Aktivität dieser Oxidoreduktase ist in den glandulären Epithelzellen etwa 2- bis 3mal höher als in den Stromazellen. Ein weiteres Enzym, die Östrogensulfotransferase, die ebenfalls von den Gestagenen aktiviert wird und fast ausschließlich in den Epithelzellen zu finden ist, sorgt durch Konjugierung des Östrons zu Östronsulfat dafür, daß der intrazelluläre Östronspiegel nicht ansteigt (472, 910, 678, 984) (s. S. 121). Entsprechend dem Abfall des Östradiolspiegels in den Epithelzellen verringert sich die Zahl der im Kern gebundenen Östradiolrezeptorkomplexe, so daß die östrogenabhängigen Prozesse gehemmt werden.

Unterstrichen werden diese funktionellen Beziehungen durch die umgekehrte Korrelation zwischen der Aktivität der Östradiol-17β-Dehydrogenase und der nukleären Östrogenrezeptorkonzentration. Da bereits geringe Erhöhungen der Dehydrogenaseaktivität zu einem starken Abfall der nukleären Östrogenrezeptoren führen, sind zur optimalen Wirkung keine hohen Gestagendosen notwendig (472).

Angesichts der Tatsache, daß Dosierungen von 1 mg Norethisteron oder 150 μg Norgestrel zur Hemmung der Proliferation völlig ausreichend sind, *muß man eine Behandlung mit höheren Gestagengaben, z. B. 10 mg Norethisteronacetat pro Tag, als überdosiert bezeichnen.*

Zyklische Sequenztherapie mit Östrogenen und Gestagenen

Da das Risiko einer Endometriumhyperplasie bei zyklischer Einnahme von Östrogenen ebenso hoch ist wie bei kontinuierlicher Anwendung, sollten postmenopausale Frauen, sofern der Uterus nicht entfernt wurde, im Prinzip eine zyklische Sequenztherapie mit niedrig-dosierten Östrogenen und Gestagenen erhalten. *Das Gestagen sollte 13 Tage lang gegeben werden* (279, 106). Nur auf diese Weise kann eine Hyperplasie mit Sicherheit verhindert werden, unabhängig von der Art des verwendeten Östrogens (881, 898, 691). Auch bei Frauen, die eine Hysterektomie durchgemacht haben, sollte man wegen des proliferationsfördernden Effekts auf die Brustdrüse mit einer reinen Östrogentherapie zurückhaltend sein.

Die Sequentialtherapie mit Östrogenen und Gestagenen wurde oft kritisiert, weil Frauen

in der Postmenopause die Wiederkehr der Menstruation angeblich ablehnen. Die Erfahrung zeigt aber, daß 90 % der Frauen diese Therapieform akzeptieren, wenn der Zweck der Maßnahme ausreichend erklärt wird (290). Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß im Vergleich zur alleinigen Gabe von Östrogenen weniger Durchbruchsblutungen auftreten (307). Diese Rate kann noch weiter reduziert werden, wenn nur die zum Therapieerfolg notwendige Minimaldosis an Östrogenen ermittelt wird.

Die Bedeutung der 13tägigen Gestagengabe wird offensichtlich, wenn man die Inzidenz von Hyperplasien unter der Behandlung mit verschiedenen Therapiemustern miteinander vergleicht.

Werden bei einer längerfristigen Sequenztherapie mit hochdosierten Östrogenen (1,25 mg konjugierte Östrogene, 2 mg Östradiol, 2 mg Östradiolvalerat oder 3 mg Östronsulfat) zusätzlich 0,5 mg Norgestrel, 5 mg Norethisteron oder 5 mg Medroxyprogesteronacetat über 5 bis 7 Tage gegeben, so treten bei etwa 2 bis 4 % der Frauen Hyperplasien auf (881, 691, 973, 931, 970, 776). Bei Anwendung niedrig-dosierter Östrogene (0,625 mg konjugierte Östrogene, 1 mg Östradiol, 1 mg Östradiolvalerat oder 1,5 mg Östronsulfat) und zusätzlich 2,5 mg oder 5 mg Norethisteron, 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat oder 0,5 mg Norgestrel an 5 bis 7 Tagen ist der Prozentsatz der Frauen mit Hyperplasien des Endometriums ähnlich (881, 931, 970, 973, 776). Werden hohe Östrogendosen (2,5 mg konjugierte Östrogene oder mehr) langfristig verabreicht (4 Jahre und mehr), so können auch hochdosierte Gestagene, z. B. 5 bis 10 mg Norethisteron oder Medroxyprogesteronacetat, eine glandulär-zystische oder atypische Hyperplasie nicht verhindern, wenn sie nur an 7 Tagen pro Zyklus gegeben werden (776). Wird aber die Dauer der Gestagengabe auf 10 bis 13 Tage pro Zyklus ausgedehnt, so werden keine Hyperplasien mehr beobachtet (883, 898, 691, 931). Beispielsweise reicht die relativ geringe Dosis von 1 mg Norethisteronacetat, jeweils für 10 Tage pro Zyklus, aus, um während einer mehrjähri-

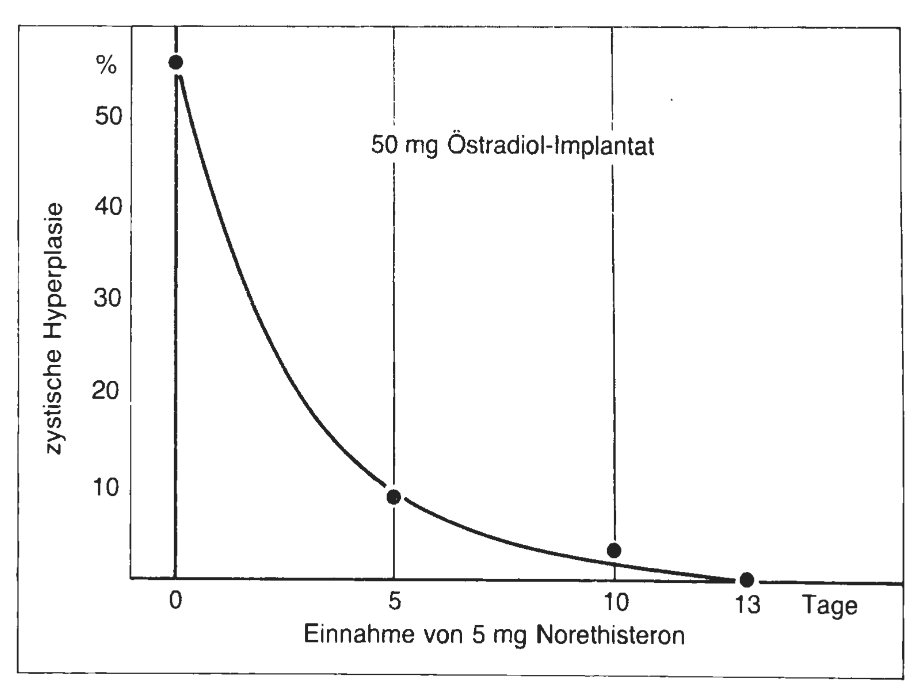


Abb. **46** Therapie zystisch-glandulärer Endometriumhyperplasien mit 5 mg Norethisteron in Abhängigkeit von der Einnahmedauer (881, 691).

gen Therapie mit einem abgestuften Sequenzpräparat (4 mg Östradiol + 2 mg Östriol bzw. 2 mg Östradiol + 1 mg Östriol) das Auftreten von Hyperplasien zu verhindern (267). In ähnlicher Weise ist eine so geringe Dosis wie 30 μg Norgestrel, zyklisch von Tag 15 bis Tag 24 gegeben, ausreichend, um bei einer täglichen Gabe von 0,625 mg konjugierter Östrogene bei 80 % der Frauen eine adäquate Transformation des Endometriums zu bewirken und regelmäßige Menstruationen zu induzieren (1001). Dagegen findet man nach nur 7tägiger Gestagengabe noch bei der Hälfte der Frauen ein proliferiertes Endometrium (1001). Diese Befunde unterstreichen, *daß die Dosierung des Gestagens weniger wichtig ist als die Anwendungsdauer und bereits relativ geringe Mengen ausreichen.*

Die kontinuierliche Anwendung von Östradiolpflastern (4 mg zweimal pro Woche), die täglich 50 μg Östradiol transdermal abgeben, führt bei zusätzlicher zyklischer Gabe von 0,35 mg Norethisteron an 12 Tagen pro Zyklus zwar zu einer mäßigen Proliferation, aber nicht zur Hyperplasie des Endometriums. Bei den meisten Frauen treten leichte Blutungen auf, die aber kein bestimmtes zeitliches Muster zeigen (975).

Bei Verwendung von Implantaten von 50 mg Östradiol reicht selbst eine zehntägige Gabe von 5 mg Norethisteron nicht aus, um das Auftreten von Hyperplasien völlig zu verhindern. Dies ist erst möglich, wenn das Gestagen an 13 Tagen pro Zyklus verabreicht wird (881, 691) (Abb. **46**).

Blutungsverhalten

Während einer Sequenztherapie mit Östrogenen und Gestagenen kommt es in den überwiegenden Fällen zu regelmäßigen, leichten Menstruationen, die 1 bis 3 Tage nach der letzten gestagenhaltigen Tablette beginnen und 3 bis 4 Tage andauern. Nur etwa 5 bis 10 % der Frauen haben Durchbruchsblutungen, und bei einigen bleiben die Entzugsblutungen ganz aus (593, 974, 973). Je höher die Östrogendosis ist, um so häufiger findet man regelmäßige Menstruationen: mit 4 mg Östradiol/2 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat bei 80 % der Frauen, mit 2 mg Östradiol/1 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat bei 65 % und mit 1 mg Östradiol/0,5 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat bei 30 % (159, 388, 193). Bei den niedrigeren Östrogendosen findet man meist ein inaktives oder schwach sekretorisches Endometrium (638, 193). Wie bereits erwähnt, wird zur Vermeidung einer Hyperplasie die Gabe des Gestagens an 10 bis 13 Tagen pro Zyklus

Tabelle **19** Blutungsverhalten bei Frauen mit normalem und hyperplastischem Endometrium unter einer zyklischen Östrogen-Gestagen-Therapie (Gestagen nur an 5 bis 7 Tagen pro Zyklus) (973).

	Blutungsverhalten	normales Endometrium	Hyperplasien
hochdosierte Östrogene/Gestagene:		(n)	(n)
	Entzugsblutung	(42) 90 %	(1) 2 %
	Durchbruchsblutung	(2) 4 %	(2) 4 %
	keine Blutung	(0) –	(0) –
niedrig-dosierte Östrogene/Gestagene:			
	Entzugsblutung	(23) 79 %	(1) 4 %
	Durchbruchsblutung	(3) 10 %	(0) –
	keine Blutung	(2) 7 %	(0) –

empfohlen. Wenn das Gestagen nur an 5 bis 7 Tagen pro Zyklus verabreicht wird, so kommt es sowohl bei hoch-dosierten als auch bei niedrig-dosierten Präparaten trotz regelmäßiger Entzugsblutungen in einigen Fällen zur Hyperplasie (Tab. **19**) (973). Man kann damit rechnen, daß bei 97 % der postmenopausalen Frauen, die niedrig-dosierte Sequenzpräparate erhalten, bis zum Alter von 60 Jahren Entzugsblutungen auftreten. Danach sinkt der Anteil bis zum Alter von 65 Jahren auf 60 % ab (304). Allerdings sind die Blutungen spärlich und weitaus leichter als in der fertilen Lebensphase und dauern etwa 3 bis 4 Tage (304).

Kontinuierliche Kombinationstherapie – iatrogene Amenorrhoe

Neben dem Wiedereintreten der Menstruation, das von vielen Frauen nicht oder nur widerstrebend akzeptiert wird, hat die zyklische Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie einen weiteren Nachteil. Bei manchen Frauen kommt es nämlich in der einnahmefreien Woche zu einem Wiederaufleben der klimakterischen Symptome, und zwar schon am 3. oder 4. Tag ohne Östrogene. In einem solchen Falle kann das Östrogen auch ohne die übliche Pause eingenommen werden.

Durch die *kontinuierliche Einnahme eines Kombinationspräparats,* das ein Östrogen und Gestagen enthält, läßt sich bei etwa 2 Dritteln der postmenopausalen Frauen sofort und bei den meisten anderen Frauen nach wenigen Monaten eine Amenorrhoe herbeiführen, wobei es zu einer zunehmenden Atrophie des Endometriums kommt. Da das Gestagen die günstige Wirkung des Östrogens nicht beeinträchtigt, wird die klimakterische Symptomatik unter einer Kombinationstherapie in der gleichen Weise gebessert wie unter einer zyklischen Therapie. Diese Therapieform dürfte für Frauen mit einer relativen Kontraindikation für Östrogene (z. B. nach einer Operation wegen Brust- oder Endometriumkarzinom) weniger riskant sein als andere Anwendungsformen für Östrogene, da das Gestagen einen ständigen protektiven Effekt ausübt (865).

Im ersten Behandlungsmonat treten *Durchbruchsblutungen* relativ häufig auf (40 %), nehmen aber während der weiteren Behandlung ständig ab und spielen nach 12 Monaten keine Rolle mehr (593, 865). Sie sind bei perimenopausalen Frauen häufiger als bei postmenopausalen (593). Obwohl diese Blutungen im allgemeinen nur leicht sind (gelegentlich erreichen sie das Ausmaß einer normalen Menstruation) und als nicht sehr belastend empfunden werden, führen sie doch dazu, daß etwa 20 % der Frauen die Behandlung in den ersten Monaten abbrechen (865).

Es zeigte sich, daß Durchbruchsblutungen seltener auftreten, *wenn die tägliche Dosis in zwei Portionen eingenommen wird.* Vermutlich beruht dies auf einer Verlängerung der Wirkung des Gestagens, das eine kürzere Halbwertszeit hat als das Östrogen (865).

Die atrophisierende Wirkung der Kombinationstherapie benötigt einige Zeit, um sich zu entwickeln. Vor Beginn der Therapie einer Gruppe von Patientinnen zeigte die Endometriumhistologie bei 41 % ein atrophisches, bei 7 % ein unvollständig atrophisches, bei 5 % ein sekretorisches, bei 21 % ein proliferatives und bei 25 % ein hyperproliferatives Bild (Abb. **47**). Nach mehrmonatiger Behandlung durchgeführte Kontrolluntersuchungen ergaben bei 92 % ein atrophisches Bild, bei den verbleibenden Frauen war die Atrophie noch nicht vollständig (865). Ein atrophisches Endometrium wurde auch bei den Frauen gefunden, bei denen unter der Therapie wegen Durchbruchsblutungen eine zweite Kü-

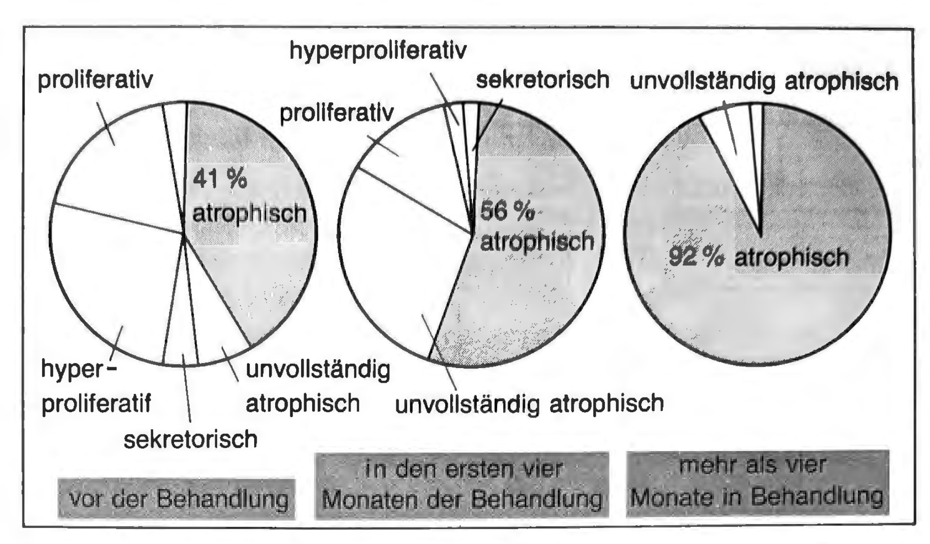


Abb. **47** Der Einfluß einer kontinuierlichen Kombinationstherapie mit 2 mg Östradiol + 1 mg Östriol + 1 mg Norethisteronacetat auf das Endometrium postmenopausaler Frauen (865).

rettage durchgeführt wurde (565, 865). Daraus wäre abzuleiten, ***daß bei Blutungen unter der Behandlung mit einem Kombinationspräparat nicht unbedingt eine Abrasio durchgeführt werden muß.***

Es ist nicht nur möglich, durch individuelle Anpassung der Östrogendosis als Minimaldosis die klimakterischen Beschwerden zum Verschwinden zu bringen, sondern auch durch stufenweise Erhöhung der Gestagendosis eine Amenorrhoe zu erreichen. Mit einer kontinuierlichen Kombination von 0,625 mg konjugierter Östrogene + 0,35 mg Norethisteron kommt es bei 65 % der Frauen sofort zur Amenorrhoe, während dies bei den restlichen Frauen erst mit höheren Dosen (maximal 1,4 mg Norethisteron) möglich ist (565). Bei einer Östrogendosis von 1,25 mg konjugierter Östrogene reichen 0,35 mg Norethisteron aus, um bei fast der Hälfte der Frauen eine sofortige Amenorrhoe auszulösen, wobei es aber häufiger zu Schmierblutungen kommt. Durch die individuelle Anpassung der Dosierungen erreicht man spätestens nach 15 Monaten bei allen Frauen eine Amenorrhoe und damit eine weitgehende Akzeptanz der Therapieweise (565).

Wenn man statt der synthetischen Gestagene das natürliche Progesteron verwenden will, dann benötigt man bei oraler Einnahme mindestens 300 mg täglich, um den proliferativen Effekt von 1,25 mg konjugierter Östrogene auf das Endometrium während der kontinuierlichen Kombinationstherapie zu hemmen (504).

Endometriumkarzinomrisiko

Es gibt heute wohl keinen Zweifel mehr über einen Kausalzusammenhang zwischen einer langfristigen ungehinderten Östrogeneinwirkung und der Entstehung einer adenomatösen Hyperplasie des Endometriums, die durch Zunahme atypischer Elemente zur Präkanzerose und schließlich zum infiltrierenden Karzinom werden kann (**Abb. 48**) (290, 304).

Diese Situation ist gegeben, wenn der endogene Östrogenspiegel über längere Zeit er-

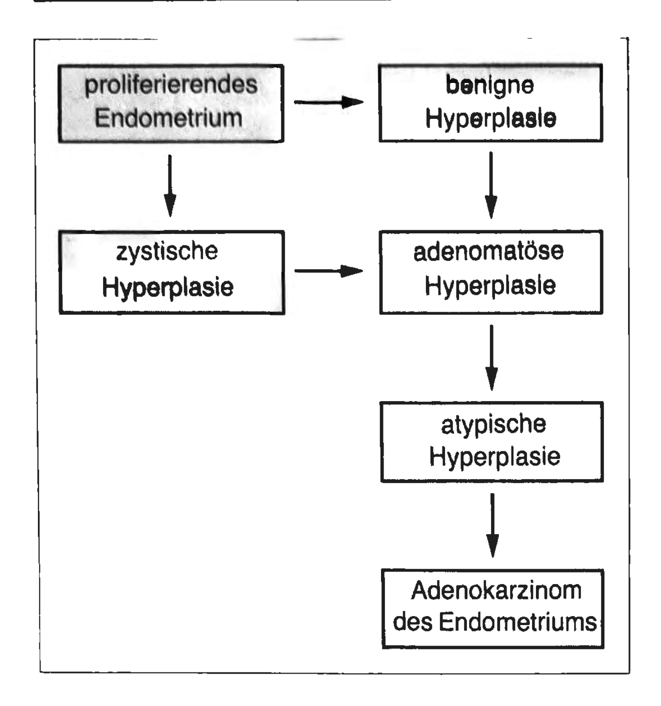


Abb. **48** Schematische Darstellung der Pathogenese des Endometriumkarzinoms unter einer langfristigen ungehinderten Östrogeneinwirkung (304).

höht ist oder ein Östrogen eingenommen wird, ohne daß Progesteron oder ein Gestagen einen modulierenden und proliferationshemmenden Effekt ausüben kann. *Dabei korreliert das Risiko mit der Stärke und Dauer des ungehinderten Östrogeneffekts.*

Bei unbehandelten postmenopausalen Frauen schätzt man das Risiko, an einem Adenokarzinom des Endometriums zu erkranken, auf etwa 2 bis 3 pro 1000 Frauen jährlich (302, 303). Als wichtigster Risikofaktor gilt dabei eine Adipositas (mindestens 10 kg Übergewicht), da bei solchen Frauen nicht nur die adrenale Androgenproduktion, sondern auch die im Fettgewebe stattfindende Umwandlung der Androgene in Östrogene gesteigert ist (1015) (s. S. 254). Da auf diese Weise das Androstendion vermehrt metabolisiert wird, findet man bei adipösen Frauen auch keinen erhöhten Androstendionspiegel. Dazu kommt, daß bei adipösen Frauen der SHBG-Spiegel verringert und somit die Bioverfügbarkeit der Östrogene erhöht ist (652). Das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms bei adipösen postmenopausalen Frauen ist auch daran zu erkennen, daß sich bei ihnen fast immer eine Hyperplasie des Endometriums findet (303). Adipositas dürfte auch die eigentliche Ursache für die Einbeziehung von Diabetes mellitus und Hochdruck in die Gruppe der Risikofaktoren sein (795, 40). Bei Lebererkrankungen ist die Inaktivierung und Eliminierung des Androstendions reduziert, so daß es in stärkerem Maße zu Östron aromatisiert werden kann. Auch ein langfristiger Ausfall der Ovulation, z. B. beim Syndrom der polyzystischen Ovarien, stellt wegen des Progesteronmangels ein Risiko dar. Ein Hyperöstrogenismus kann auch durch einen hormonproduzierenden Ovarialtumor (Granulosazell- oder Thekazelltumor) verursacht werden, der einen starken Anstieg des Androstendion- und damit des Östron- und Östradiolspiegels im Serum herbeiführen kann (290, 303, 385).

Ob ein erhöhtes Karzinomrisiko besteht, kann man – unabhängig davon, ob klimakterische Beschwerden vorliegen oder nicht – in gewissem Maße mit Hilfe eines *Gestagentests* erkennen. Wenn keine Blutung eintritt, liegt wahrscheinlich kein pathologischer Befund vor. Kommt es jedoch zur Blutung, so findet man häufig eine Hyperplasie (302, 368). In

solchen Fällen sollte mit Gestagenen behandelt werden, und zwar über jeweils 13 Tage pro Zyklus, und so lange, bis der endogene Östrogenspiegel so weit abgesunken ist, daß sich auch mit einem Gestagen keine Blutungen mehr auslösen lassen. Danach sollte der Gestagentest zur Kontrolle einmal im Jahr durchgeführt werden (304).

Auch bei symptomfreien Frauen kann ein okkultes Endometriumkarzinom gelegentlich durch eine zytologische Untersuchung des Abstrichs von der Portio und dem hinteren Scheidengewölbe erkannt werden, wenn ein Exodus von exfoliierten Endometriumszellen erfolgt. Die Gewinnung und Beurteilung von Material aus dem Cavum uteri zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms ist dagegen problematisch und hat bei weitem noch nicht den gleichen Stand und die Aussagekraft erreicht wie die vaginalzytologische Untersuchung der Zervix. Dies beruht zum Teil darauf, daß die Oberflächenzellen im Falle einer glandulär-zystischen oder adenomatösen Hyperplasie des Endometriums in der Postmenopause nur bei manchen Frauen die gleichen Veränderungen aufweisen wie die Drüsenzellen. Deshalb wird man durch die zytologische Untersuchung des Endometriums die Diagnose einer Hyperplasie nur in etwa der Hälfte der Fälle stellen.

Bei prämenopausalen Frauen kann man normalerweise zwischen dem 7. bis 9. Tag nach Zyklusbeginn abgestoßene Endometriumzellen in Abstrichen aus dem hinteren Scheidengewölbe, von der Portio und der Endozervix finden. *Findet ein solcher Exodus aber in der zweiten Zyklushälfte statt,* bzw. nach der Menopause, sollte eine Abrasio durchgeführt werden, um den Aufbau und die Differenzierung des Endometriums im Hinblick auf eine etwaige maligne Entartung abzuklären.

Da die Häufigkeit des Endometriumkarzinoms in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat, wurden verschiedene Geräte zur Entnahme von Material zur zytologischen Beurteilung exfoliierter Endometriumzellen konstruiert. Da die Weite des Zervixkanals bei mehr als 90% aller Frauen über 45 Jahre nur 3 mm beträgt, darf der Einführstab eines solchen Geräts, z. B. des „Previcals", nicht dicker sein. Trotzdem mißlingt die Entnahme öfters, und ein beachtlicher Anteil der gewonnenen Präparate ist schließlich nicht auswertbar. Zudem ist die Auswertung schwierig und kann nicht von jedem zytologischen Laboratorium durchgeführt werden. Aus diesem Grund hat die exfoliativ-zytologische Untersuchung des Endometriums bisher keinen Platz in der routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung gefunden. Wenn die technischen Voraussetzungen für ihre Durchführung gegeben sind (Laboratorium; Weite des Zervixkanals), kann sie in Betracht gezogen werden, z. B. wenn die Patientin bei Krebsverdacht eine Abrasio ablehnt, zur Überprüfung des Befundes nach Abrasio mit unverdächtigem Befund und zur Klärung der Situation nach dem Auffinden von Endometriumszellen in Abstrichen von der Zervix und aus dem hinteren Scheidengewölbe.

Unter einer Östrogentherapie ist das Risiko eines Endometriumkarzinoms mit 3,6 pro 1000 Frauen jährlich höher als bei unbehandelten Frauen (303, 361, 106, 830). Dabei besteht kein Unterschied zwischen der zyklischen und der kontinuierlichen Östrogenbehandlung (40, 361). Denn bei der zyklischen Östrogentherapie wird zwar eine Entzugsblutung ausgelöst, aber nur ein relativ kleiner Teil des proliferierten Endometriums abgestoßen. Der überwiegende Teil des Endometriums bleibt erhalten und dem weiteren Östrogenstimulus ausgesetzt. Möglicherweise wird das Risiko auch durch die Wahl des Östrogens beeinflußt, *wobei die konjugierten Östrogene bedenklicher sein dürften als Östradiol oder Östron* (795). Entscheidend dürften jedenfalls die Dauer der Behandlung und die Dosis

des Östrogens sein (830). Das größte Risiko besteht bei Anwendung hoher Dosen von Östrogenen ohne Gestagenzusatz (34, 174, 361, 439, 855, 961); in den USA betrug die Inzidenz des Endometriumkarzinoms 1 bis 3 % jährlich, als noch sehr hohe Östrogendosen eingesetzt wurden. Nach der allgemeinen Reduzierung der Dosis sank sie später deutlich ab (439). Bei niedrigen Östrogendosen ist das Risiko eines Endometriumkarzinoms nur noch gering (855, 870, 961).

Wenn man die Dauer der Behandlung mit konjugierten Östrogenen als Risikofaktor betrachtet, so zeigt sich bei einer Therapie von weniger als einem Jahr keine Erhöhung des Risikos im Vergleich zu unbehandelten Frauen. Es steigt aber unter einer Therapiedauer von 1 bis 4 Jahren auf das 2,9fache, nach 5 bis 9 Jahren auf das 5,6fache und nach mehr als 10 Jahren auf das 10fache an (830).

Das mit einer Östrogenbehandlung verbundene Karzinomrisiko wird durch den allgemeinen Risikofaktor Adipositas nicht beeinflußt. Nach Beendigung der Östrogengabe geht das Risiko nur sehr langsam wieder zurück. Beispielsweise ist es bei Frauen, die länger als ein Jahr konjugierte Östrogene eingenommen hatten, auch 10 Jahre nach Beendigung der Therapie noch erhöht (830). Es kann aber durch eine Gestagengabe über 10 bis 13 Tage pro Zyklus weitgehend eliminiert werden (881). Dabei senkt die Gestagenbehandlung das Risiko sogar deutlich unter das bei unbehandelten postmenopausalen Frauen. Sowohl bei der Anwendung von Sequenz- als auch Kombinationspräparaten *kommt es praktisch nie zum Auftreten eines Endometriumkarzinoms,* sofern das Gestagen 13 Tage lang pro Zyklus eingenommen wird. Wenn dies doch der Fall ist, dann war die Gestagengabe über einen zu kurzen Zeitraum (5 bis 8 Tage pro Zyklus) durchgeführt worden.

Genese des Endometriumkarzinoms

Man nimmt an, daß die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms von einer östrogenabhängigen Proliferation ausgeht und sich bei anhaltender ungehinderter Östrogeneinwirkung über verschiedene Zwischenstufen zur adenomatösen Hyperplasie und schließlich zum invasiven Adenokarzinom entwickelt (s. Abb. **48**) (304). Wird der chronische Östrogenstimulus nicht unterbrochen, so schreitet die Progression fort. Ein ausreichender Gestageneinfluß (Lutealphase eines ovulatorischen Zyklus oder 13tägige Gestagengabe pro Zyklus) kann jeden dieser Übergänge und damit die Entstehung eines Endometriumkarzinoms verhindern (304).

Das Risiko einer Hyperplasie bzw. deren Progression ist *direkt von der Stärke und Dauer der Östrogeneinwirkung abhängig.* Eine Hyperplasie kann sich oft schnell entwickeln und ist im fortgeschrittenen Stadium als prämaligne Läsion zu betrachten. Tatsächlich kann man in der Nachbarschaft eines Adenokarzinoms Herde von Hyperplasien unterschiedlichen Stadiums finden. Während eine zystisch-glanduläre Hyperplasie nicht als Präkanzerose zu betrachten ist – nur etwa 1 % entwickeln sich zu einem Endometriumkarzinom weiter –, gehen 25 bis 30 % der persistierenden adenomatösen (bei denen das glanduläre Wachstum das stromale übertrifft) und 50 bis 80 % der atypischen Hyperplasien in ein invasives Adenokarzinom über (290, 304, 814, 973).

Bei etwa einem Drittel der Fälle von Endometriumkarzinom wird ein atrophisches Endometrium gefunden, insbesondere bei älteren asymptomatischen Frauen. Dies steht

zunächst im Gegensatz zu der Vorstellung eines Zusammenhangs zwischen ungehinderter Proliferation und Endometriumkarzinom. Da aber die Entstehung eines Karzinoms lange Zeit in Anspruch nimmt, *ist der aktuelle Zustand des Endometriums nicht unbedingt für dessen Entstehung von Bedeutung*. Der Übergang von einer Hyperplasie zum Adenokarzinom kann innerhalb einiger Monate erfolgen, aber auch 10 bis 20 Jahre lang dauern.

Es wurde vielfach vermutet, daß die Östrogene karzinogen wirken. Dies dürfte vielleicht für das Diäthylstilböstrol zutreffen, dessen Anwendung inzwischen eingestellt wurde. Die zur Zeit verwendeten Östrogene, insbesondere die natürlichen Östrogene, sind mit ziemlicher Sicherheit nicht karzinogen wirksam. Beispielsweise zeigten konjugierte Östrogene weder bei Bakterienstämmen noch bei neoplastischen menschlichen Lymphoidzellinien einen mutagenen oder zytogenetischen Effekt, d. h. es kam zu keinen Chromosomenaberrationen (26).

Grundsätzlich wird die Entstehung eines Karzinoms mit den für die Proliferation des Endometriums erforderlichen häufigen Zellteilungen in Verbindung gebracht, da die Zellen wegen der während des Mitosevorgangs gesteigerten DNS-Synthese gegenüber dem Angriff eines Karzinogens anfälliger sind als ruhende Zellen. Die auf diese Weise entstandenen Fehler in der DNS werden möglicherweise nicht korrigiert, sondern fixiert und bei den rasch nachfolgenden Zellteilungen weitergegeben. Das schließlich maligne epitheliale Wachstum am Ende der Latenzphase ist das Endstadium eines Prozesses, der von der Kinetik der Zellproliferation mitbestimmt wird (814). Entgegen einer weitverbreiteten Ansicht dürfte dabei Östron kaum eine Rolle spielen, da es eigentlich nur der Präkursor des weitaus aktiveren Östradiols ist. Wenn diese Östrogene keine Karzinogene sind, *so haben sie doch möglicherweise eine gewisse Promoterwirkung*, die über die Stimulierung der häufigen Zellteilungen hinausgeht. Karzinogene transformieren eine normale Zelle in eine maligne, benötigen dazu aber in Abwesenheit eines Promoters eine sehr lange Zeit. *Ein Promoter beschleunigt die Karzinogenese, ohne selbst karzinogen zu wirken.* Die Latenzzeit von mehreren Jahren sowie die Abnahme des Risikos nach Absetzen der Östrogenbehandlung – auch wenn dies längere Zeit in Anspruch nehmen kann –, könnten als Hinweis auf einen Promotereffekt gewertet werden. Vermutlich sind dabei die Equine stärker wirksam als das Östradiol (40).

Therapie

Durch eine über einen ausreichend langen Zeitraum durchgeführte und genügend hoch dosierte Gestagentherapie kann ein adenomatös-hyperplastisches Endometrium in den Zustand einer glandulären Atrophie und einer Pseudodezidualisierung des Stromas versetzt werden. Nach der Beendigung der Behandlung kann sich das histologische Bild des Endometriums selbst dann auf Dauer normalisieren, wenn eine atypische adenomatöse Hyperplasie als Anfangsbefund vorgelegen hat.

In vielen Fällen ist jedoch mit Rezidiven zu rechnen; deshalb sollte eine sorgfältige Überwachung, z. B. durch wiederholte Endometriumbiopsien oder Kontrollabrasiones, in gewissen Abständen erfolgen. Da das Entartungsrisiko, vor allem im Fall eines Rezidivs, hoch ist, sollte man die Indikation zur Hysterektomie großzügig stellen. Schon nach einer 2- bis 3wöchigen Gestagentherapie kann man bei einer anschließend durchgeführten Zweitabrasio eine Verminderung der Mitosen im Gewebe eines Endometriumkarzi-

noms nachweisen. Dabei erweisen sich Gestagene bei hochdifferenzierten, reifen Endometriumkarzinomen (Stadium I, II; G I) als wirksamer als bei undifferenzierten, unreifen (Stadium III, IV, G III) (454).

Eine Gestagentherapie ist indiziert bei einem primär inoperablen Befund, bei inoperablen, strahlentherapeutisch ausgelasteten Lokalrezidiven, bei operativ oder radiologisch nicht zu behandelnden Fernmetastasen, insbesondere der Lunge, wenn es sich um ein ausgereiftes Adenokarzinom handelt und Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden können (> 20 Femtomol/mg Protein). Sollte es sich ergeben, daß der Zeitraum zwischen der präoperativen intrakavitären Bestrahlung und der Hysterektomie zu groß wird, ist eine Gestagenbehandlung zu empfehlen. Wenn das Karzinomgewebe keine Progesteronrezeptoren enthält und unreif ist, sollte anstelle der bei dieser Konstellation nicht viel versprechenden Gestagentherapie zytostatisch behandelt werden. Heute ist es üblich, Gestagene bei dieser Indikation in weitaus höheren Dosen zu verabreichen als früher, z. B. 250 bis 1500 mg Medroxyprogesteronacetat. Bei metastasierenden, fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen lassen sich durch hohe Gestagengaben in 20 % bis 40 % der Fälle Remissionen erzielen, und zwar bei reifen Karzinomen bei etwa 30 %, bei unreifen bei ca. 15 % der Patienten. Ob die Fünfjahresüberlebensrate von Frauen mit Endometriumkarzinom durch eine adjuvante Gestagengabe insgesamt gebessert werden kann, ist noch nicht gesichert. Wenn eine Gestagentherapie begonnen worden ist, sollte sie nicht wieder unterbrochen werden, da sonst mit einem Rezidiv oder einer Progression zu rechnen ist. Wenn sich im Karzinomgewebe nur Östrogenrezeptoren nachweisen lassen, ist der Einsatz des Antiöstrogens Tamoxifen zu vertreten (454, 813, 54).

Während man praktisch bei allen adenomatösen Hyperplasien Östrogen- und Progesteronrezeptoren findet, nimmt beim Endometriumkarzinom mit zunehmender Anaplasie der Gehalt an Progesteronrezeptoren ab; im Stadium I sind noch 84 % rezeptorpositiv, im Stadium II 55 % und im Stadium III noch 22 % (241). Aber auch im Endometriumkarzinom kann man, z. B. unter einer Östrogentherapie, eine erhöhte Konzentration von Östrogenrezeptoren finden, die durch Gabe von Gestagenen gesenkt werden kann (344).

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Gehalt an Progesteronrezeptoren und dem Erfolg einer Gestagentherapie beim Adenokarzinom des Endometriums. *Sind keine Progesteronrezeptoren nachweisbar, ist kaum mit einem Erfolg der Gestagentherapie zu rechnen* (241).

Beim Endometriumkarzinom beträgt die kumulative Überlebensrate nach 2 Jahren 80 %, nach 5 Jahren 73 % und nach 10 Jahren 64 %. Entscheidend für die Prognose ist das Stadium und das histologische Muster. Neoplasmen vom Stadium I haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 100 %, Stadium II von 71 % und Stadium III von 59 % (766). Es gibt Hinweise dafür, daß bei Frauen mit Endometriumkarzinom die Überlebensrate besser ist, wenn sie in der Vergangenheit eine Östrogentherapie erhalten hatten (174, 157). Sie beträgt nach 5 Jahren 92 %, wobei nicht einmal sicher ist, daß die Lebenserwartung dieser Frauen geringer ist als die von gleichaltrigen Frauen ohne Endometriumkarzinom und ohne Östrogenbehandlung (174). Es ist fraglich, ob es sich hierbei um einen Effekt der besseren ärztlichen Überwachung bzw. Früherkennung handelt oder ob Tumoren, die im Zusammenhang mit einer Östrogensubstitution entstehen, weniger aggressiv sind.

Dysfunktionelle Blutungen

Perimenopause

Dysfunktionelle, azyklische und verlängerte uterine Blutungen (Menorrhagien) treten gehäuft bei Frauen in der Perimenopause auf, wenn die Zyklen unregelmäßig und zunehmend anovulatorisch werden (927, 817) (Abb. **49**). Dabei kann der nicht zur Ruptur kommende Follikel große Mengen von Östrogenen bilden – ein Vorgang, der sich über einen längeren Zeitraum erstrecken kann. Man spricht dann von *Follikelpersistenz*. Die Folge ist eine übermäßige Proliferation des Endometriums mit exzessiver Entwicklung von Drüsen, Stroma und Gefäßen. In gewissen, meist verlängerten und unregelmäßigen Abständen läßt die Östrogenproduktion nach und der Östradiolspiegel sinkt ab. Dies führt an manchen Stellen des Endometriums zur Degeneration, Abstoßung und Blutung. Da die Fluktuationen des Östrogenspiegels meist unregelmäßig sind und die Lutealphase fehlt, sind weder eine geordnete Regression noch ein regulärer Wiederaufbau des Endometriums möglich. Manche Bereiche sind gelegentlich bis zur Basalis entblößt, während andere nicht abgestoßen werden, sondern weiter proliferieren (278).

Bei den dysfunktionellen Blutungen, die sich über mehrere Jahre hinziehen können, findet sich oft eine Hyperplasie des Endometriums (s. S. 189). Histologisch erkennt man eine Zunahme der teilweise zystisch veränderten Drüsen von variabler Größe und Gestalt. Auch Stroma- und Oberflächenepithelzellen sind leicht hyperplastisch, und zwischen den Stroma- und Drüsenzellen befinden sich Makrophagen. Die Blutungen erfolgen meist herdförmig. Es können sich daraus anhaltende Durchbruchsblutungen entwickeln, die in wechselnden Abständen auftreten und sich über die gesamte Perimenopause erstrecken können. In Abhängigkeit von der Zahl der persistierenden Follikel und der Zeitspanne, die bis zur Atresie bzw. bis zur Entwicklung neuer Follikel vergeht, findet

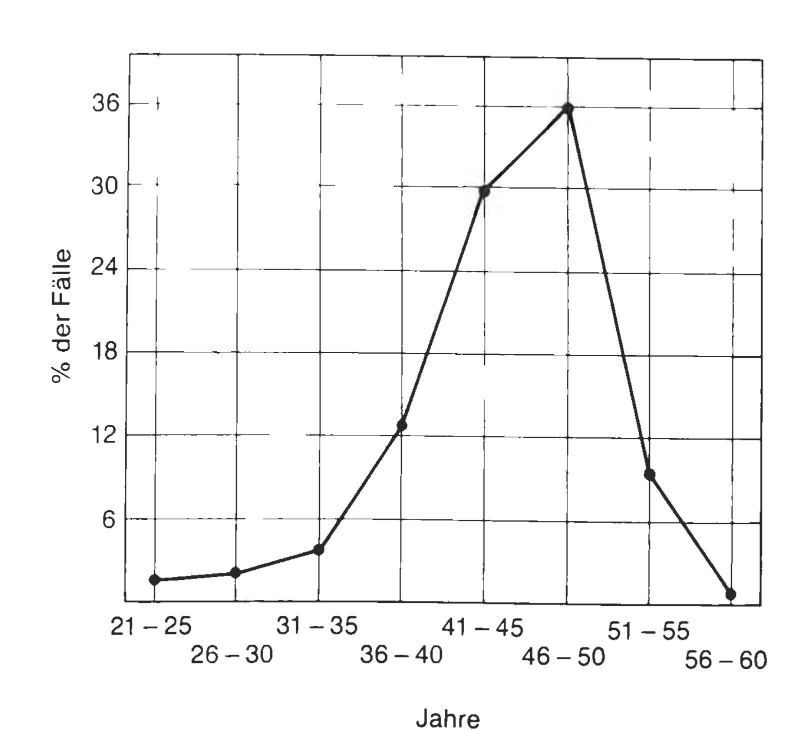


Abb. **49** Verteilung der Häufigkeit dysfunktioneller uteriner Blutungen aufgrund von Endometriumhyperplasie in den verschiedenen Altersgruppen (817).

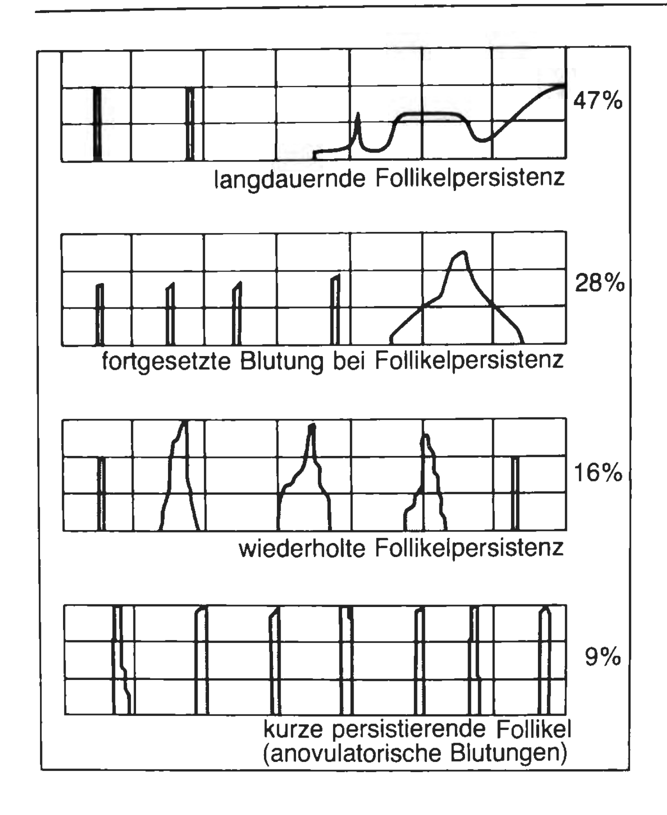


Abb. **50** Blutungstypen bei glandulärer Hyperplasie bei Frauen in der Perimenopause (817).

man *unterschiedliche Blutungsmuster* (Abb. **50**). Während es sich bei den in Abb. **50** gezeigten oberen drei Varianten um Dauerblutungen handelt, ist das vierte Blutungsmuster kaum von regelmäßigen und normalen Menstruationen zu unterscheiden. In einem solchen Fall, der klinisch völlig unauffällig sein kann, spricht man von einem anovulatorischen Zyklus (817).

Dysfunktionelle Blutungen können auch auftreten, ohne daß eine Hyperplasie des Endometriums vorliegt. Wenn keine Ovulation stattfindet und der Östrogenspiegel niedrig ist, findet eine unvollständige und unregelmäßige Abstoßung des Endometriums statt, und es kommt zu Blutungen, die in einem Abstand von einem bis sechs Monaten auftreten können (278).

Gelegentlich findet man auch im normalen ovulatorischen Zyklus dysfunktionelle Blutungen bzw. eine Hypermenorrhoe. Sofern organische Ursachen wirklich ausgeschlossen werden können, muß eine *Lutealphaseninsuffizienz* in Erwägung gezogen werden. Bei der histologischen Untersuchung des Endometriums findet man meist nur geringe Abweichungen von der Norm (278). Irreguläre Zwischenblutungen sowie prä- und postmenstruelle Schmierblutungen bei Frauen über 40 Jahre sind auf ein Endometriumkarzinom (bzw. auch auf ein Zervixkarzinom) verdächtig, ebenso ungewohnt starke, verlängerte und unregelmäßige Blutungen (812). In jedem Falle sollte eine sorgfältige Abklärung durch eine Abrasio erfolgen. Daß die Zytologie zur exakten Diagnosestellung keine geeignete Methode ist, wurde auf S. 203 dargestellt.

Postmenopause

Blutungen in der Postmenopause stellen ein Alarmsymptom dar, dessen Bedeutung noch häufig unterschätzt wird. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn es sich um nur schwache Blutungen (Schmierblutungen) handelt oder um solche, die nach kurzer Zeit wieder aufhören und eine Heilung vortäuschen. Bis das Gegenteil erwiesen ist, muß man ein Karzinom als Ursache der Blutung in Erwägung ziehen, wobei es sich dann meistens um ein Endometrium- oder Zervixkarzinom handelt, während Vaginal-, Ovarial- und Vulvakarzinom eine relativ untergeordnete Rolle spielen (796, 809).

In den meisten Fällen haben Blutungen in der Postmenopause jedoch eine benigne Ursache, denn es überwiegen Befunde eines normalen oder atrophischen Endometriums (etwa 50 %) und einer Hyperplasie (etwa 40 %). Nur bei etwa 10 % der Frauen, die wegen einer postmenopausalen Blutung den Arzt aufsuchen, ist ein Adenokarzinom des Endometriums die Ursache (307). Die Ursache von Hyperplasien ist meistens ein erhöhter Östrogenspiegel, den man insbesondere bei adipösen Frauen findet. Da bei der postmenopausalen Frau die adrenalen Androgene die wichtigsten Präkursoren der im Fettgewebe gebildeten Östrogene darstellen (s. S. 254), kann es durch chronischen oder akuten Streß zu einer Steigerung der Nebennierenfunktion und infolgedessen durch eine vermehrte periphere Aromatisierung der adrenalen Androgene zu einem Anstieg des Östrons und Östradiols im Serum kommen, der zu einer Proliferation des Endometriums und schließlich zu vaginalen Blutungen führen kann.

In ähnlicher Weise kommt es auch bei Vorliegen einer Adipositas – eigentlich wegen der übermäßigen Kalorienaufnahme – zu einer vermehrten adrenalen Androgenproduktion und damit zu einer Erhöhung der peripheren Östrogenbildung, die eine Endometriumhyperplasie und dysfunktionelle Blutungen auslösen kann (s. S. 190).

Es muß aber auch ein hormonproduzierender Ovarialtumor oder eine verminderte Androgenausscheidung infolge einer Lebererkrankung oder eines Hypothyreoidismus als Ursache des erhöhten Östrogenspiegels in Betracht gezogen werden.

Eine gewisse kausale Rolle spielen noch Polypen des Endometriums, glanduläre Ektopien der Portio und Uterus myomatosus (796, 809). Bei einem atrophischen Endometrium wird als Blutungsursache meist eine sklerotische Degeneration der Endometriumgefäße oder eine Ruptur endometrialer Zysten vermutet (156). Nicht selten wird dabei ein Hochdruck oder ein Diabetes gefunden.

Diagnostik bei dysfunktionellen Blutungen

Alle auffälligen vaginalen Blutungen in der Prämenopause sowie prinzipiell alle postmenopausalen Blutungen erfordern eine eingehende diagnostische Abklärung zur Ermittlung der Ursache und zum Ausschluß einer bösartigen Erkrankung. Als *postmenopausale Blutung* gilt jede Blutung, die nach einem blutungsfreien Intervall von mindestens 6 Monaten nach dem vermeintlichen Zeitpunkt der Menopause eintritt. Dabei müssen das bisherige und frühere Blutungsverhalten erfragt und in der letzten Zeit erfolgte Veränderungen sorgfältig dokumentiert werden. Wichtig ist eine sorgfältige Anamnese, bei deren Erhebung auch nach Gewichtsveränderungen, Ernährungsgewohnheiten, Anzeichen anderer Endokrinopathien und der Anwendung von Hormonpräparaten, vor allem

von Östrogenen, gefragt werden sollte. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß die Behandlung kardiorespiratorischer Erkrankungen bzw. von zerebrovaskulären Problemen mit Digitalispräparaten, Kortikosteroiden und Phenothiazinen zu einer Verstärkung endometrialer Blutungen führen kann (957).

Im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung sollte auch nach Neoplasien der Brust und, soweit möglich, nach solchen des gastrointestinalen Systems gefahndet werden. Auch die Palpation des Uterus vermag schon einen diagnostischen Hinweis zu geben, denn bei etwa zwei Drittel der Frauen mit einer Endometriumshyperplasie oder einem Endometriumskarzinom ist der Uterus vergrößert und entspricht in seinen Abmessungen dem einer Schwangerschaft von 6 Wochen (957). Wenn sie auch für die Diagnose eines Endometriumkarzinoms von begrenztem Wert sind (s. S. 203), sollten zytologische Abstriche von der Portio, der Endozervix und dem hinteren Scheidengewölbe entnommen werden, da beim Nachweis endometrialer Elemente im Ausstrich mit dem Vorhandensein eines Endometriumkarzinoms gerechnet werden muß.

In der Postmenopause stellt jede vaginale Blutung eine Indikation für eine sofortige *fraktionierte Kürettage* dar (106). Diese sollte heute möglichst in Verbindung mit einer *Hysteroskopie* durchgeführt werden, da man bei der Kürettage unter Umständen einen kleinen, aber bereits maligne entarteten Polyp des Endometriums nicht erfaßt.

Ergibt die histologische Untersuchung des Abradats nichts Auffälliges, beruht die Blutung wahrscheinlich auf atrophischen Veränderungen des Endometriums. Kommt es trotz einer Substitution mit Östrogenen zu weiteren Blutungen, muß anhand des Vorbefundes entschieden werden, ob eine erneute Kürettage erforderlich ist oder nicht. Erfahrungsgemäß kann in den meisten Fällen darauf verzichtet werden, sofern der Abstand zwischen den Blutungen nicht zu groß ist. In der Mehrzahl der Fälle führt die Kürettage zur Beendigung dysfunktioneller Blutungen. Wenn die Blutungsursache nicht aufgeklärt werden kann, muß unter Umständen empirisch eine Hormontherapie erprobt werden.

Bei Frauen mit einem atrophischen Endometrium, bei denen die Kürettage praktisch kein Untersuchungsmaterial liefert, bringt die Hysteroskopie eventuell eine Klärung (156).

Hormonanalysen sind bei dysfunktionellen Blutungen nur indiziert, wenn sich bei prämenstruellen Blutungsstörungen die Frage stellt, ob noch ein ovulatorischer Zyklus besteht, und wenn bei postmenopausalen Blutungen ein östrogenproduzierender Ovarialtumor ausgeschlossen werden muß. Im ersteren Falle wird in der 2. Hälfte des Zyklus eine Bestimmung des Progesterons im Serum durchgeführt, im letzteren wird Östradiol bestimmt. Eine verlängerte oder verstärkte Blutung kann in der Prämenopause auch Symptom eines Frühaborts sein. Bei der Bewertung der Ergebnisse von HCG-Bestimmungen im Serum sollte beachtet werden, daß manche Testsätze nicht scharf zwischen HCG und LH unterscheiden können. Wenn das Serum-HCG nur geringfügig erhöht ist, sollte festgestellt werden, ob es sich nicht um die Folge einer Kreuzreaktion mit dem bei der betreffenden Frau bereits stark angestiegenen LH handelt, bevor man die Diagnose einer gestörten, frühen Schwangerschaft stellt. Dieser Verdacht kann durch den Nachweis eines gleichfalls erhöhten FSH-Werts ausgeräumt werden.

Therapie dysfunktioneller Blutungen

Die hormonelle Behandlung dysfunktioneller Blutungen bei klimakterischen Frauen setzt voraus, *daß alle organischen Ursachen, insbesondere Genitalkarzinome, ausgeschlossen worden sind.* Wird nämlich eine Gestagentherapie ohne ausreichende Diagnostik eingeleitet, so können ernste pathologische Prozesse verschleiert werden. Ebenso kann sie die Morphologie eines Endometriumkarzinoms im Frühstadium beeinflussen, ohne daß dies gleichzeitig einen echten günstigen Effekt auf die Neoplasie hat. Infolgedessen können die histologischen Befunde zweifelhaft sein, so daß schließlich eine Hysterektomie nicht zu umgehen wäre (462).

Da dysfunktionelle Blutungen in der Prämenopause oft auf einem Ausfall der Ovulation bzw. einer Follikelpersistenz beruhen, ist die *Substitution des fehlenden Progesterons* durch ein synthetisches Gestagen das Mittel der Wahl, z. B. von 5 mg Medroxyprogesteronacetat, 2 mg Chlormadinonacetat oder 5 mg Norethisteronacetat täglich vom 16. bis 25. Tag nach Beginn der letzten Blutung, nachdem zunächst einmal eine Entzugsblutung in gleicher Weise herbeigeführt worden war. Bei einer solchen zyklischen Gestagenbehandlung erfolgt 3 bis 4 Tage nach der Beendigung der Einnahme eine Entzugsblutung aus einem voll sekretorisch umgewandelten Endometrium. Durch konsequente Fortsetzung dieses Behandlungsschemas über mehrere Zyklen kommt es zu einer *Normalisierung des Zyklusintervalls.* Gleichzeitig wird oft die Stärke und Dauer der menstruellen Blutung vermindert. Aufgrund des jetzigen Erkenntnisstands sollte die Einnahme von Gestagenen fortgesetzt werden, bis der endogene Östradiolspiegel so weit abgesunken ist, daß sich wegen nunmehr unzureichender Proliferation des Endometriums keine Entzugsblutung mit Gestagenen mehr auslösen läßt. Ob eine Fortführung der Gestagenbehandlung über diesen Zeitpunkt hinaus von Nutzen ist, wenn Östrogene wegen klimakterischer Beschwerden angewendet werden müssen, es jedoch weiterhin zu keinen Blutungen kommt, läßt sich zur Zeit in bezug auf das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht sagen. Da jedoch ein ungehinderter Östrogeneffekt auch nach der Menopause zu unerwünschten Proliferationen am Brustdrüsengewebe führen kann, sollte man bei der Substitutionstherapie auch in der Postmenopause das Zweiphasenprinzip beachten, oder, um die bei dieser Therapieform oft unvermeidbaren Blutungen zu umgehen, ein Kombinationspräparat (s. S. 200) in fortlaufender Weise einnehmen lassen.

Sinngemäß geht man vor, wenn außer einer Regeltempoanomalie auch klimakterische Beschwerden vorliegen, die die Gabe von Östrogenen erfordern. In einem solchen Falle wird der Zeitpunkt für die letzte gestageninduzierte Entzugsblutung von der Summe der endogenen und exogenen Östrogene bestimmt.

Bei sehr langen und starken Blutungen reicht die Verordnung eines Gestagens nicht immer aus, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Man setzt in einem solchen Fall ein Kombinationspräparat, gleichfalls vom 16. bis 25. Zyklustag, ein, wenn nicht gleichzeitig Hitzewallungen bestehen oder kontrazeptiver Schutz erforderlich ist. Im ersteren Fall bietet sich die Anwendung eines Sequenzpräparates an, im letzteren die eines typischen niedrig-dosierten Ovulationshemmers vom Kombinationstyp. Kommt es während des tablettenfreien Intervalls zu schweren Migräneanfällen, die durch andere Maßnahmen nicht kupiert werden können, so kann das Kombinationspräparat auch ohne Beachtung der üblichen Einnahmepause eingenommen werden. Dies führt selbstverständlich zur iatrogenen Amenorrhoe. Bei den letztgenannten therapeutischen Modalitäten müssen

die für die Anwendung von Ovulationshemmern gültigen Richtlinien und Kontraindikationen beachtet werden.

Wenn sich für prämenstruelle Schmierblutungen keine organische Ursache finden läßt, die Blutung also funktionell bedingt sein dürfte, ist ein Therapieversuch mit Gestagenen vom 16. bis 25. Zyklustag zu vertreten.

Kommt es während der Gestageneinnahme zu Durchbruchsblutungen, so ist eine sofortige Endometriumbiopsie angezeigt.

Wenn abnorme Blutungen trotz Kürettage und Hormontherapie weiter bestehen, bzw. wenn Östrogene und Gestagene nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind, muß als Ultima ratio eine Hysterektomie durchgeführt werden.

Kommt es unter einer Gestagentherapie nicht zu den entsprechenden Entzugsblutungen, so sollte bei *prämenopausalen Frauen an eine Schwangerschaft* gedacht werden. Im Falle einer Vorgeschichte von Oligomenorrhoen können erhöhte endogene Östrogene die Ursache sein.

Die Therapie bei postmenopausalen Blutungen richtet sich in erster Linie nach dem histologischen Befund. Handelt es sich um ein atrophisches Endometrium, so bleibt eine Gestagenbehandlung ohne Wirkung. Dies ist weder problematisch noch irreversibel, doch kann es die Patientin verunsichern und den Arzt dazu verleiten, eine ernsthafte Störung anzunehmen, die dann zu einer überflüssigen Operation führt (462). In diesen Fällen sollte die Patientin sorgfältig überwacht und – wenn sich die Blutungen wiederholen – eine erneute Biopsie vorgenommen werden.

Liegt ein proliferatives Endometrium vor, obwohl keine Östrogene eingenommen wurden, ist eine erhöhte endogene Östrogenproduktion die Ursache (häufig bei Adipositas und Streß). Dabei sollte die Möglichkeit eines ovariellen neoplastischen Prozesses beachtet werden. Falls dies nicht der Fall ist, sollte eine zyklische Gestagenbehandlung durchgeführt werden. Liegt eine Hyperplasie vor, sollte eine zyklische Gestagentherapie (z. B. 5 mg Norethisteron an 3 von 4 Wochen) über mehrere Monate durchgeführt und der Erfolg histologisch abgesichert werden.

Bei einer Hyperplasie mit Komplikationen, z. B. Dysplasien, adenomatösen oder atypischen Hyperplasien, ist eine Hysterektomie in Betracht zu ziehen (462).

Wenn sich Blutungen in der Postmenopause als östrogeninduziert erweisen, genügt oft schon das Absetzen des Präparats, um die Blutungen zu beenden. Ist dies aus der Situation der Patientin her nicht zu vertreten, so sollte in der oben beschriebenen Weise ein Gestagen gegeben werden. Da es aber auch in dieser Altersklasse bei Anwendung des Zweiphasenprinzips zu regelmäßigen Entzugsblutungen kommen kann, die zwar unbedenklich sind, aber nicht von jeder Frau akzeptiert werden, bietet sich als Alternative die kontinuierliche Anwendung eines Kombinationspräparates an.

Brust

Auch die Brust zählt zu den Zielorganen der Östrogene und des Progesterons. Unter ihrem Einfluß nimmt das Drüsen-, Binde- und Fettgewebe zu, und es entwickeln sich Brustwarze und Areola. Die Verminderung und das schließliche Sistieren der ovariellen Östrogenproduktion in den Jahren des Klimakteriums (s. Abb. **28**) hat auch auf Struktur und Funktion des Brustdrüsengewebes nachhaltige Auswirkungen, denn die Mammae werden atrophisch, und das glanduläre Epithel nimmt ab und wird teilweise durch Binde- und Fettgewebe ersetzt. Die *Involution* des Drüsenkörpers erfaßt zuerst die epithelialen Anteile und Teile des Bindegewebes, das zum Teil durch Fettgewebe ersetzt wird. Die Atrophie der Haut steht nicht mit der des darunter liegenden Gewebes im Einklang, so daß die Brust abgeflacht und schlaff wirkt (941).

Bei der Involution der Mammae lassen sich zwei Phasen unterscheiden (945):

1. Die *prämenopausale Phase:* Zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr beginnt der Anteil der epithelialen Elemente, im gewissen Ausmaß auch des periduktalen Bindegewebes, abzunehmen, wogegen der Anteil des Fettgewebes schon etwas zunimmt. Diese Veränderungen, insbesondere die Abnahme azinärer und lobulärer Strukturen, sind noch geringfügig. Es kommt zu einer lymphozytären Infiltration.

2. Die *postmenopausale Phase:* Zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr findet eine drastische Verminderung des Drüsengewebes statt, während der Anteil des Fettgewebes und Bindegewebes ansteigt. Die lymphozytäre Infiltration des Gewebes geht zurück, und das verbleibende Drüsengewebe und Bindegewebe unterliegt einer zunehmenden Hyalinisierung. Viele der vorhandenen Drüsengänge sind zystisch erweitert. Die Vaskularisierung des Drüsengewebes, nicht aber die des Fettgewebes, nimmt ab. Bei der Greisin finden sich nur noch kleine Parenchyminseln, die in dichtes Bindegewebe eingebettet sind. Dabei ist keine Strukturierung in intra-, peri- und interlobuläre Anteile mehr zu erkennen. Das äußere Erscheinungsbild der Mammae in der Postmenopause wird weitgehend durch den Phänotyp bestimmt: Bei adipösen Frauen wird der Verlust des Drüsengewebes durch die Zunahme des Fettgewebes oft reichlich kompensiert. Da dies bei normal- oder untergewichtigen Frauen nicht im gleichen Maße stattfindet, erscheint die Brust bei den letzteren oft atrophisch, schlaff und abgeflacht, während bei adipösen keine wesentliche Veränderung merkbar werden muß (945).

Im Hinblick auf die große Zahl von Frauen, die im Klimakterium einer Östrogensubstitution bedürfen, stellt sich die Frage, in welchem Maße die Entstehung, Schwere und der Verlauf benigner und maligner Brusterkrankungen durch die Behandlung mit Sexualsteroiden, insbesondere mit Östrogenen beeinflußt wird.

Benigne Brusterkrankungen

Unter dem Begriff „*Mastopathie*" wird eine Reihe von benignen Erkrankungen der Brust zusammengefaßt, die in ihrem Erscheinungsbild unterschiedlich und in der Genese nicht einheitlich sind. Zu diesen gehören neben der klinisch wichtigsten Form, der Mastopathia cystica fibrosa (synonym: fibrozystische Mastopathie, Mammadysplasie, chronisch-zystische Mastitis), das Milchgangspapillom (intraduktale Hyperplasie), das Fibroadenom (Adenom) und die duktale Ektasie (Plasmazellmastitis).

Die wichtigsten Symptome sind:

1. Etwa jede 2. Patientin mit einer Mastopathia cystica fibrosa klagt über schmerzhaftes Anschwellen der Mammae (Mastodynie), vor allem in den oberen, äußeren Quadranten, bei etwa 15 bis 30 % jedoch mit Ausstrahlung in die Axillen (948). Diese Schmerzzustände können ein- oder beidseitig, in zyklischer Weise oder ohne Bindung an den Menstruationszyklus, vor allem jedoch prämenstruell, auftreten. Sie sind bei manchen Frauen stark genug, um eine normale Lebensführung – zumindest zeitweilig – zu stören oder unmöglich zu machen.

2. Die *Mastodynie* tritt meist in Verbindung mit einer mehr oder weniger stark ausgebildeten Verhärtung des Brustdrüsengewebes auf, die als diffus oder umschrieben, feinkörnig bis grobknotig oder feinzystisch bis grobzystisch erscheinen kann. Im Falle eines Fibroadenoms erscheint sie dagegen meist als indolent, glattwandig, isoliert, mobil und von der Umgebung gut abgrenzbar. Vor allem einseitige, derbe und schlecht abgrenzbare Knoten oder Verhärtungsbezirke sind karzinomverdächtig.

3. Durch Hyperämie und verstärkte Flüssigkeitseinlagerung in das Brustdrüsengewebe *vergrößert sich das Brustvolumen* bei vielen der betroffenen Frauen so stark, daß erhebliche Schmerzen entstehen und die Mammae äußerst druckempfindlich werden.

4. Bei 20 bis 40 % der Patientinnen mit Mastopathia cystica fibrosa findet sich eine *Sekretion* aus einer oder beiden Mamillen, und zwar sowohl spontan als auch nur auf Druck. In 2 bis 3 % dieser Fälle wird schließlich ein Karzinom festgestellt. Wenn es sich nicht um ein seröses oder milchiges, sondern um ein blutig tingiertes Sekret handelt, so findet sich bei 30 % bis 40 % der Frauen ein Karzinom und bei den übrigen Patientinnen ein Milchgangspapillom. Nach dem 50. Lebensjahr liegt der Anteil der Karzinome bei über 60 % (948).

Befunde und Beschwerden dieser Art finden sich bei etwa 20 % bis 30 % aller Frauen zwischen dem 30. Lebensjahr und der Menopause. Als Folge des Östrogendefizits nach der Menopause bilden sich mastopathische Veränderungen vielfach zurück, doch leiden auch postmenopausale Frauen oft noch an einer Mastodynie, *und das Risiko eines Mammakarzinoms steigt nach der Menopause weiter an* (Abb. **51**). Allerdings ist der Anteil der Frauen, denen eine Mastopathie Beschwerden bereitet, geringer als vor der Menopause (947). In dieser Altersklasse wird eine Mastodynie oft erst durch Östrogene, die wegen klimakterischer Beschwerden eingenommen werden, provoziert, vor allem, wenn die Einnahme ohne den Zusatz von Gestagenen erfolgt (947). Bei adipösen Frauen kann der gleiche Effekt durch die periphere Umwandlung von Androstendion in Östron im Fettgewebe herbeigeführt werden.

Die klinisch wichtigste Form, die Mastopathia cystica fibrosa, stellt einen Sammelbegriff

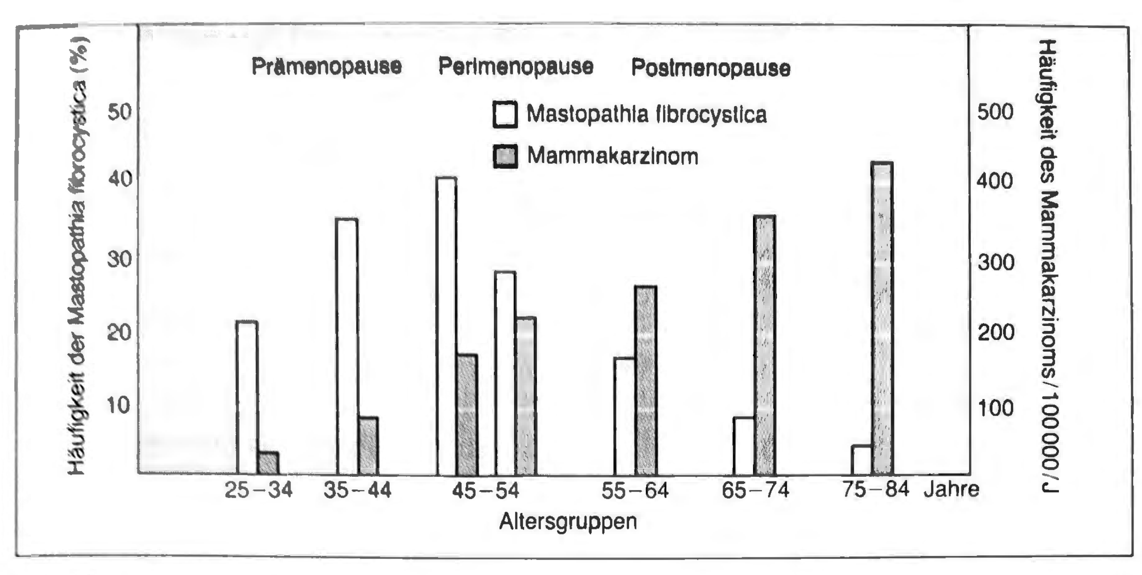


Abb. **51** Altersabhängige Verteilung in der Häufigkeit des Mammakarzinoms und der Mastopathia cystica fibrosa (947).

für verschiedene fibröse bis zystische Veränderungen des Brustdrüsengewebes dar, die im Prinzip gutartig sind, in der Praxis jedoch oft nicht ohne weiteres von einem Mammakarzinom unterschieden werden können (494). Histologisch findet sich als Folge des gestörten Verhältnisses zwischen Drüsenepithel, Myothel sowie intra- und interlobulärem Bindegewebe eine Aufhebung der Läppchenstruktur und regressive Veränderungen am Parenchym, andererseits aber auch Proliferationsvorgänge am Drüsenepithel und Stroma. Histologisch wird die Mastopathia cystica fibrosa in 3 Formen eingeteilt, und zwar in 1. die Mastopathie ohne Epithelproliferation, 2. die Mastopathie mit Epithelproliferation ohne Atypien und 3. die Mastopathie mit Epithelproliferation und Atypien. Nur die letztere Form, deren Anteil an allen Formen der Mastopathie mit ca. 5 % gering ist, ist durch ein hohes Entartungsrisiko belastet (60) (Tab. **20**).

Wichtig ist, daß die Mastopathia cystica fibrosa nicht als Folge altersbedingter Umbauvorgänge im Brustdrüsenkörper, also als eine physiologische Variante, anzusehen ist, *sondern als eine histopathologisch eindeutig definierte Erkrankung,* in deren Verlauf es zu mehr oder weniger atypischen Epithelproliferationen kommen kann, die von einem bestimmten Punkt an als Präkanzerose zu bewerten sind (60).

Man unterscheidet beim klinischen Verlauf der Mastopathia cystica fibrosa 3 Stadien (948):

1. Das *erste Stadium* ist durch eine mäßige stromale Fibrose, eine beginnende Verhärtung des Gewebes und prämenstruelle Mastopathie gekennzeichnet.

Tabelle **20** Histopathologische Einteilung der Mastopathia cystica fibrosa (nach Prechtel) (714)

1. Mastopathie I. Grades = nicht proliferierend, d. h. intraduktale Epithelproliferation
2. Mastopathie II. Grades = intraduktale Epithelproliferationen, aber keine Atypien (regulär proliferierend)
3. Mastopathie III. Grades = (Parenchmydysplasie), intraduktale Epithelproliferation mit Atypien mäßigen Grades

2. Im *zweiten Stadium* verstärkt sich die Fibrose. Es kommt zur Bildung von Zysten und knotigen Verhärtungen, und es besteht Druckschmerzhaftigkeit.

3. Im *dritten Stadium* verstärkt sich sowohl die Fibrose als auch die Druckschmerzhaftigkeit, und es finden sich nunmehr fibrös-zystische Tumoren und größere Zysten.

Ektasien der Milchgänge finden sich bei mehr als der Hälfte aller Frauen in der Postmenopause. Sie entstehen durch bindegewebige Wucherungen, die die Abschnürung von Teilen des Milchgangsystems zur Folge haben. In den so entstandenen zystischen Strukturen sammelt sich oft ein zähflüssiges Sekret. Durch den entstehenden Stau können erhebliche Schmerzen verursacht werden. Kommt es dann auch noch zu Einrissen in den Wandungen der Milchgänge, kann das Sekret in das intraduktale Bindegewebe austreten und hier eine aseptische Entzündung, eine sogenannte Plasmazellmastitis, verursachen (947). Bei der Untersuchung der Brust erscheinen solche Gangektasien meist als weiche oder prallelastische Strukturen, ein Karzinom dagegen als irregulär und hart.

Der häufigste gutartige Mammatumor ist das *Fibroadenom*, das nach dem Mammakarzinom und der Mastopathia cystica fibrosa die häufigste Erkrankung der Brust ist. Etwa jede vierte Frau muß mit dem Entstehen eines Fibroadenoms rechnen. Das Entartungsrisiko beträgt zwar nur 0,5 % bis 1,5 % (60), doch können Fibroadenome, vor allem bei prämenopausalen Frauen über 40 Jahre, ein okkultes Karzinom enthalten, das weder klinisch noch durch eine Mammographie erfaßt werden kann. Aus diesem Grund sollten Fibroadenome, vor allem bei Frauen dieses Alters, nicht belassen werden.

Ursachen

Da die bei einer Mastopathie oft vorhandenen Schmerzen bei vielen Frauen prämenstruell, bei anderen Frauen jedoch unabhängig vom Menstruationszyklus auftreten können, wurde angenommen, daß zumindest im erstgenannten Fall hormonale Faktoren eine ätiologische Rolle spielen (715). Wenn die eigentliche Ursache auch noch unbekannt ist, so kann aufgrund des heutigen Erkenntnisstandes angenommen werden, daß es sich sowohl bei der Retention des Sekretionsprodukts und Bildung der Gangektasien als auch der Proliferation des duktalen und lobären Epithels um Vorgänge handelt, die wenigstens zum Teil einer endokrinen Steuerung unterliegen.

Diskutiert wird:
1. ein Progesterondefizit,
2. ein übermäßiger Östrogenstimulus,
3. eine Rolle des Prolaktins.

Häufig versucht man, durch Berechnung des Quotienten aus den Mittelwerten des Progesteron- und des Östradiolspiegels, einen Anhaltspunkt für die Ursache der Mastopathien zu finden. Tatsächlich ergab ein Vergleich dieses Quotienten bei Frauen mit Brustbeschwerden bzw. Mastopathie (0,66 ± 0,03) mit dem gesunder Frauen (1,58 ± 0,14) einen signifikanten Unterschied (498).

Da sich aber in beiden Gruppen der Östradiolspiegel nicht unterscheidet (849, 207, 498), während der Progesteronspiegel in der Lutealphase bei Vorliegen einer Mastopathie signifikant verringert ist, dürfte als Ursache einer Mastodynie oder Mastopathie ein *relativer Progesteronmangel* in Frage kommen (498, 207). Aus diesem Grunde ist die

Berechnung eines Progesteron-Östradiol-Quotienten überflüssig, und es besteht auch kein Anlaß, von einem relativen Hyperöstrogenismus zu sprechen. Auf der Basis einer Lutealphaseninsuffizienz ist eine Therapie dieses Krankheitsbildes mit Progesteron oder synthetischen Gestagenen gerechtfertigt.

Eine kausale Rolle des *Prolaktins* konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden, denn die Befunde über erhöhte basale oder TRH- bzw. Sulpirid-stimulierte Prolaktinspiegel bei Mastopathia cystica fibrosa (797, 701, 615) blieben nicht unwidersprochen (850). Möglicherweise tritt eine solche Hyperprolaktinämie nur episodisch oder während der Schlafphase am frühen Morgen in Erscheinung (701). Hinsichtlich der Ursache der Mastopathie könnte interessant sein, daß man bei Frauen mit einer Corpus-luteum-Insuffizienz gelegentlich mäßig erhöhte Prolaktinspiegel findet (826).

Ob den erhöhten Konzentrationen von DHEA-S und Prolaktin in der Flüssigkeit von Brustzysten, zwischen denen eine gewisse Korrelation besteht (100, 88), eine ätiologische Bedeutung zukommt, ist fraglich. Man hat dabei vermutet, daß Prolaktin – wie bei gewissen Störungen der adrenalen Androgensynthese (59) – für die Zunahme des DHEA-S in der Zystenflüssigkeit verantwortlich ist, so daß eine gesteigerte lokale Bildung von Östron aus dem schwachen Androgen ermöglicht wird.

Risiko der Entartung

Von grundlegender Bedeutung für das Ausmaß der bei einer Mastopathia cystica fibrosa erforderlichen diagnostischen Maßnahmen und die Wahl der Therapie ist das Risiko, *daß sich aus einer gutartigen oder noch gutartigen Brusterkrankung ein Karzinom entwikkelt.* Das Risiko der malignen Entartung einer Mastopathie ist in erster Linie vom Grad der Atypie einer duktalen oder lobulären Epithelproliferation abhängig. Allerdings ist das relative Risiko auch beim Fehlen einer Epithelproliferation geringfügig, d. h. um den Faktor 0 bis 2 erhöht (Tab. **21**) (948).

Sind Epithelproliferationen vorhanden, so erhöht sich das Risiko um den Faktor 2 bis 4. Bei atypischen intraduktalen Epithelproliferationen liegt das Risiko weitaus höher, vor allem für Frauen, deren Mutter oder Schwester bereits an einem Mammakarzinom erkrankt war. Aus diesen Zahlen muß man die Konsequenz ziehen, daß bereits beim Bestehen des geringsten Zweifels das gesamte Spektrum der diagnostischen Maßnahmen, d. h. neben der klinischen Untersuchung die Mammographie, Thermographie, Ultra-

Tabelle **21** Das Mammakarzinom bei Mastopathia cystica fibrosa und dessen Abhängigkeit vom Ausmaß der Epithelproliferation (948).

Mastopathia cystica fibrosa	Karzinomrisiko
Keine Epithelproliferation	0- bis 2fach erhöht
Epithelproliferation	2- bis 4fach erhöht
Atypische Epithelproliferation, intraduktal	5fach erhöht
Epithelatypie und Familienanamnese von Brustkrebs	11fach erhöht
Atypische lobuläre Proliferation	4- bis 6fach erhöht
alle Formen (mit oder ohne Epithelproliferation)	2- bis 3fach erhöht

schalluntersuchung, Feinnadelbiopsie und Biopsie, ausgeschöpft werden muß. Durch eine Probeexzision wird das Karzinomrisiko nicht generell erhöht (60).

Klinische Untersuchung

Die Untersuchung der Mammae wird durch eine gründliche Anamnese eingeleitet. Neben Fragen nach dem Alter, dem Zeitpunkt der letzten Periode, dem Verhalten des Menstruationszyklus, chirurgischen Eingriffen an den Mammae, dem Alter bei der Geburt des ersten Kindes und Dauer der Stillzeit muß man Aufschluß gewinnen, ob Mutter oder Schwester bereits an einem Mammakarzinom erkrankt gewesen sind. Hat die Patientin irgendwelche Veränderungen an einer oder beiden Mammae oder den Mamillen festgestellt? Leidet sie unter Mastodynie? Wie oft, wie lange und wie intensiv treten diese Beschwerden auf? Hat sie jemals eine Sekretion aus einer oder beiden Mamillen festgestellt? Erfolgt eine derartige Absonderung nur auf Druck, z. B. im Rahmen einer monatlichen Selbstuntersuchung? Ist das Sekret serös, wäßrig, milchig oder blutig? Wurden oder werden noch Ovulationshemmer oder andere Sexualhormone, Psychopharmaka und andere Medikamente, insbesondere solche mit einer prolaktinstimulierenden Wirkung (z. B. Metoclopramid, Sulpirid u. a.) eingenommen? Auch intensives Jogging kann offenbar durch Reibung der Mamillen am Trainingsanzug zu einer Sekretion aus beiden Mamillen führen.

Die *Untersuchung der Mammae* wird an der sitzenden oder stehenden Patientin vorgenommen, zunächst bei locker herabhängenden Armen. Zuerst wird festgestellt, ob die Brüste gleich groß sind und die gleichen Konturen aufweisen. Unterschiede im Gefäßmuster sollten ebenso registriert werden wie Hautveränderungen, insbesondere Einziehungen, und Veränderungen im Bereich der Areolae und Mamillen.

Danach wird die Patientin aufgefordert, die Hände auf die Hüften zu stützen. Die Palpation beginnt in der Axille. Danach palpiert man die 4 Quadranten symmetrisch mit der flachen Hand, gegebenenfalls unter Verwendung von Talkum, um auch feine Unregelmäßigkeiten erkennen zu können. Die Palpation wird wiederholt, nachdem die Patientin 1. den M. pectoralis angespannt hat, d. h. die Ellbogen nach vorn gezogen hat, 2. die Arme im Nacken verschränkt hat, und 3. sich flach hingelegt hat. Abschließend wird festgestellt, ob sich aus den Mamillen Sekret exprimieren läßt. Im Gegensatz zu früheren Auffassungen scheint die Untersuchung der Brust keinen wesentlichen Anstieg des Prolaktinspiegels im Serum herbeizuführen (426). Es ist also zulässig, im Anschluß an eine Brustuntersuchung, in deren Verlauf sich beidseitig Sekret exprimieren ließ, eine Blutprobe zur Prolaktinbestimmung zu entnehmen. Ergibt sich allerdings ein erhöhter Wert, muß durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden, daß es sich nicht doch nur um eine durch Stimulation der Mamille herbeigeführte, kurzzeitige Hyperprolaktinämie handelt.

Aus dem Ergebnis der Untersuchung lassen sich bereits vorläufige Schlußfolgerungen ziehen, die, zusammen mit den Ergebnissen vorangegangener Mammographien, Thermographien, Biopsien usw. das weitere diagnostische Vorgehen bestimmen.

Multiple fein- bis mittelknotige Veränderungen, die sich in sämtlichen, vor allem in den oberen, äußeren Quadranten beider Brüste finden, sind meist benigner Natur. Dagegen ist ein einseitiger, isolierter, knotiger harter Befund verdächtig auf ein Karzinom und

bedarf schnellstens weiterer Abklärung. Auch eine venöse Stauung, Anschwellung des Drüsenkörpers, wäßrig-milchige Sekretion, zyklische Schmerzen und Druckschmerzhaftigkeit sprechen für das Vorliegen einer benignen Brusterkrankung, wenn die Beschwerden oder der Befund beidseitig vorkommen. Bei spontaner, bilateraler Galaktorrhoe und in allen Fällen, in denen beiderseits Sekret exprimiert werden kann, sollte der Prolaktinspiegel bestimmt werden. Der Nachweis blutigen Sekrets auf einer Seite ist ein Alarmzeichen, da in vielen Fällen nicht nur ein intraduktales Papillom, sondern ein Karzinom vorliegt. Zur weiteren Abklärung ist es erforderlich, das Exprimat zytologisch zu untersuchen und die Läsion röntgenologisch mit Hilfe einer retrograden Füllung der Milchgänge mit einem Kontrastmedium zu lokalisieren (Duktographie). Bei einer einseitigen Exkoriation der Areola sollte an einen Morbus Paget gedacht werden.

Die erhobenen Befunde sollten sorgfältig dokumentiert werden, ggf. durch ein Diagramm.

Mammographie

Da die Heilungschancen beim Mammakarzinom direkt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängen, ist die Erkennung der Erkrankung in einem möglichst frühen Stadium von vitalem Interesse für die Patientin. Hierbei stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Mammographie und dem Verhältnis von Nutzen und Risiko.

Im Rahmen einer Untersuchung, die vom Health Insurance Plan of Greater New York seit 1963 durchgeführt wurde, überprüfte man die diagnostische Aussagekraft der Mammographie. Im Jahre 1971 waren 52 Frauen der Kontrollgruppe an einem Mammakarzinom verstorben, dagegen aber nur 31 Frauen, die sich in der Zwischenzeit regelmäßig einer Mammographie unterzogen hatten. Daraus ergab sich, daß die Röntgenuntersuchung zur Früherkennung des Mammakarzinoms Vorteile bringen kann. Im Rahmen dieser Untersuchungsreihe waren allerdings nur Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren betroffen (831).

Zu einem ähnlich günstigen Ergebnis kam die American Cancer Society in einem im Jahre 1982 veröffentlichten Bericht. Denn mehr als 80 % aller Mammakarzinome, die in einem großangelegten Früherkennungsprogramm bei 4443 Patientinnen diagnostiziert wurden, waren mit Hilfe der Mammographie erkannt worden. Dabei war eindrucksvoll, daß etwa 30 % der Tumoren einen Durchmesser von weniger als 1 cm aufwiesen oder nicht infiltrativ wuchsen. Überdies waren die regionalen Lymphdrüsen in 80 % der Fälle frei von Metastasen (52).

Es ist unbestritten, daß auch im Rahmen dieser Untersuchungsserie nicht nur die Mammographie, sondern auch die klinische Untersuchung den entscheidenden Anteil bei der Erkennung eines Mammakarzinoms hatten. Allerdings war der Anteil der Fälle mit verdächtiger Mammographie bei unauffälligem Tastbefund mit 41,6 % wesentlich höher als die Zahl der Fälle (8,7 %), in denen die Mammographie einen unverdächtigen Befund ergab, der Tastbefund jedoch zur Biopsie führte. Als besonders wertvoll erwies sich die Mammographie bei der Entdeckung kleiner Tumoren, also einer Gruppe von Mammakarzinomen mit einer relativ günstigen Prognose.

Der gewiß nicht unberechtigte Enthusiasmus für die Mammographie darf nicht dazu

führen, daß die Methode kritiklos angewandt oder in ihrer Aussagekraft und Bedeutung überschätzt wird. Ein falschnegatives Ergebnis kann, vor allem bei Vorliegen eines verdächtigen Tastbefunds, leicht dazu führen, daß sich die Patientin oder der Arzt in falscher Sicherheit wiegt. Auf der anderen Seite kann die Mammographie nicht sicher unterscheiden, ob ein kleiner Befund benigner oder maligner Natur ist. Da man im Durchschnitt nur bei jeder 5. Mammabiopsie ein Karzinom findet, angesichts eines unklaren Mammographiebefundes aber nicht auf eine histologische Klärung durch Feinnadelbiopsie oder Probeentnahme verzichten kann, muß man in Kauf nehmen, daß sich die Mehrzahl der Biopsien im Nachhinein als unnötig erweist.

Ein in der Praxis nicht zu unterschätzendes Problem ist die Furcht der Patientin, daß die Bestrahlung, der sie während der Mammographie ausgesetzt ist, *selbst kanzerogen wirken könnte.* Wenn das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko auch sicher dem Nutzen zuneigt, sollte man der möglichen Gefährdung Rechnung tragen, indem man strenge Maßstäbe an die Indikationsstellung einer Mammographie setzt, zum anderen durch den Gebrauch moderner Filtertechniken die Strahlendosis pro Untersuchung soweit wie möglich vermindert. Dabei braucht die Dosis von 0,5 rad pro Untersuchung nicht überschritten zu werden (575).

Die American Cancer Society empfiehlt bei Frauen, die beschwerdefrei und klinisch unauffällig sind, folgendes Vorgehen (52):

1. Vom 20. Lebensjahr an sollte sich jede Frau monatlich die Brüste und Axillen abtasten. Dies setzt selbstverständlich eine entsprechende Aufklärung und Anleitung durch den Arzt voraus.

2. Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sollte bei jeder Frau mindestens alle 3 Jahre – besser jedoch jährlich – eine gründliche ärztliche Untersuchung der Mammae durchgeführt werden, nach dem 40. Lebensjahr auf jeden Fall einmal pro Jahr.

3. Zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr sollte eine Basismammographie durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Befund und den vorliegenden Risikofaktoren sollte dann der Arzt entscheiden, ob, und in welchem Abstand bis zum 50. Lebensjahr weitere Mammographien zu empfehlen sind.

4. Wenn keine wesentlichen Gründe dagegen sprechen, sollte nach dem 50. Lebensjahr jährlich eine Mammographie durchgeführt werden.

5. Bei Frauen mit einem auffälligen Tastbefund, einer Vorgeschichte von Mammakarzinom in der engeren Familie und einem persönlichen, hohen Risiko muß wiederum der Arzt entscheiden, ob schon vor dem 50. Lebensjahr Mammographien in kürzeren Abständen durchgeführt werden sollen.

Es muß nachhaltig betont werden, *daß die Mammographie eine Ergänzung der ärztlichen Untersuchung ist, diese aber nicht ersetzen kann.* Auch wenn die Mammographie als unauffällig beurteilt wird, kann bei einem auffälligen oder verdächtigen Tastbefund nicht auf die Klärung durch eine Biopsie verzichtet werden. Deshalb ist die sorgfältige Abtastung der Axillen und Mammae auch bei der Routine- und Vorsorgeuntersuchung der klimakterischen Frau unverzichtbar.

Thermographie

Obwohl die Thermographie im Vergleich zur Mammographie den großen Vorteil bietet, daß die Patientin keiner Strahlung ausgesetzt wird, kann sie nicht als Ersatz, sondern nur als Ergänzung der Mammographie betrachtet werden. Bei der Durchführung einer Thermographie nutzt man den Umstand, daß Hautbezirke, die über einem bösartigen Tumor liegen, infolge der höheren Durchblutungsrate im Vergleich zu anderen Gebieten der Brust mehr Infrarotstrahlung, also Wärmestrahlung abgeben. Thermographische Untersuchungen sollten in gut temperierten (ca. 20° C) und zugfreien Räumen durchgeführt werden. Vor der Untersuchung, die selbst etwa 5 Min. in Anspruch nimmt, sollte sich die Patientin ca. 10 Min. lang mit entblößtem Oberkörper im Untersuchungsraum aufhalten, um eine gleichmäßige Hauttemperatur zu erreichen. Wichtig ist, daß vor der Untersuchung keine Palpation der Brust vorgenommen wird, da dies zu einer Veränderung der Durchblutung der abgetasteten Hautbezirke und damit zu Temperaturdifferenzen führen kann. Die Untersuchung wird entweder mit einer Infrarotkamera (Telethermographie) oder mit Folien durchgeführt, in denen die darin enthaltenen flüssigen Cholesterinkristalle in Abhängigkeit von der Wärmestrahlung ihre Farbe ändern (Kontaktthermographie).

Obwohl die Thermographie vom Prinzip her eine äußerst attraktive diagnostische Methode ist, *ist ihre Aussagekraft nicht sehr hoch einzuschätzen*. Man kann davon ausgehen, daß ca. 30 % aller frühen Mammakarzinome keinen verwertbaren thermographischen Befund ergeben (575). Allerdings scheint dem Thermogramm eine gewisse prognostische Bedeutung zuzukommen, denn die Überlebensrate von Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen die Thermographie keinen auffälligen Befund ergab, war größer als bei solchen mit einem faßbaren Befund. Möglicherweise ist ein markanter Temperaturunterschied ein gewisses Maß für die biologische Aktivität eines Mammakarzinoms (524).

Sonographie

Auch die sonographische Untersuchung der Mammae hat noch nicht den Entwicklungsstand erreicht, der es im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen rechtfertigen würde, die Mammographie durch diese harmlosere Methode zu ersetzen. Dies würde bereits oft an der Tatsache scheitern, daß viele der heute in der gynäkologischen Praxis vorhandenen Ultraschallgeräte für eine differenzierte Untersuchung der Brustdrüse wenig oder nicht geeignet sind. Überdies ist auch die Untersuchung mit einem geeigneten Gerät so langwierig, daß der Einsatz der Sonographie zur Zeit im Rahmen von Routine- und Vorsorgeuntersuchungen noch nicht in Frage kommt. Die sonographische Untersuchung der Brust ist dann sinnvoll, wenn zwischen dem Ergebnis der Palpation und der Mammographie keine gute Übereinstimmung besteht (575). Wenn die Sonographie mit der Telethermographie kombiniert wird, scheint die Auffindungsquote beim Mammakarzinom den Prozentsatz von 90 % erreichen zu können (484).

Vorgehen bei Mammazysten

Wenn Zysten des Drüsenkörpers von mehr als 1 cm Durchmesser vorhanden sind, sollte der Zysteninhalt aspiriert werden, um einerseits die Flüssigkeit zu entfernen und andererseits Material zur zytologischen Diagnostik zu gewinnen. Außerdem sollte in der Zystenflüssigkeit *eine Bestimmung des CEA-Gehaltes* durchgeführt werden, da bei einer proliferierenden Mastopathie mit oder ohne Atypien mit erhöhten Werten, d. h. mehr als 25 ng/ml zu rechnen ist (674). Eine Korrelation zwischen dem CEA-Gehalt im Serum und der Zystenflüssigkeit besteht nicht. Da das Risiko einer malignen Entartung bei einer proliferierenden Mastopathie erhöht ist (s. Tab. **21**), kommt der CEA-Bestimmung im Punktat also eine gewisse prognostische Rolle zu und erlaubt eine bessere Abwägung des Risikos.

Therapie

Schmerzhafte Schwellungen der Brust, insbesondere im Prämenstruum, bringen mehr Frauen zum Arzt als alle anderen Brusterkrankungen. Oft genügt bereits die Versicherung, daß das Ergebnis der Untersuchung keinen Anlaß zur Besorgnis gibt, um eine Besserung zu erreichen.

Da man aber etwa 80 % bis 90 % der Frauen, die an einer Mastodynie leiden, durch eine geeignete Therapie Erleichterung verschaffen und auch die Zahl chirurgischer Eingriffe, vor allem der Biopsien, vermindern kann (948), sollte man die heute gegebenen Behandlungsmöglichkeiten bei der Mastopathia cystica fibrosa soweit wie möglich nutzen.

Hierbei reicht das therapeutische Spektrum von der lokalen Anwendung von Progesteron über die Einnahme von Gestagenen, Danazol und Bromocriptin bis zur subkutanen Mastektomie.

Lokale Anwendung von Progesteron

Vor allem bei Frauen, die sich in der Prämenopause befinden und unter prämenstrueller Mastodynie leiden, *kann die lokale Anwendung eines progesteronhaltigen Gels* (Progestogel) eine erhebliche Erleichterung, wenn nicht sogar Beschwerdefreiheit bringen. Von der auf die Brust aufgetragenen Tagesdosis des Gels, die 50 mg Progesteron enthält, werden ca. 10 % absorbiert (500). Es kommt nur zu einem kurzzeitigen Anstieg des Progesteronspiegels im Serum (206). Obwohl Progesteron im Organismus schnell abgebaut wird, erreicht man im Brustdrüsengewebe eine Progesteronkonzentration, die – allerdings in individuell recht unterschiedlicher Weise – weitaus höher liegt als im Serum (207). Das im Drüsengewebe befindliche Progesteron hemmt die von den Östrogenen induzierte Steigerung der Kapillarpermeabilität, und damit auch zyklisch auftretende ödematöse Erscheinungen (500). Eine deutliche Besserung der Mastodynie wurde in 70 % der Fälle, bei Mastodynie und fibrozystischen Veränderungen in ca. 50 % der Fälle erzielt, in vielen Fällen bei einer gleichzeitigen Normalisierung des thermographischen Bildes (500).

Anwendung synthetischer Gestagene

Eine auf die prämenstruelle Phase des Zyklus beschränkte Mastodynie kann in vielen Fällen bereits durch die Gabe eines synthetischen Gestagens, z. B. von 10 mg Medroxyprogesteronacetat oder 5 mg Norethisteronacetat/Tag vom 15. bis 24. Zyklustag gelindert werden. Ist der Erfolg nicht zufriedenstellend oder beginnen die Beschwerden bereits zu einem früheren Zeitpunkt des Zyklus, so kann die Einnahme bereits am 10. Zyklustag beginnen. Wenn es sich um eine postmenopausale Frau handelt, wird das Gestagen besser durchgehend und über längere Zeit verabreicht, z. B. 10 mg Medroxyprogesteronacetat/Tag für die Dauer von 3 bis 4 Wochen. Danach kann die Dosierung während der folgenden 8 Wochen auf 5 mg/Tag vermindert werden. Schließlich wird nur noch jeden 2. bis 3. Tag eine Tablette für die Dauer von ca. 6 Monaten eingenommen (948). Medroxyprogesteronacetat bewirkt wie andere Gestagene eine Hemmung der östrogeninduzierten Epithelproliferation und pathologischen Sekretion. Dadurch werden die Gangektasien und Schmerzen vermindert. In der gleichen Weise geht man vor, wenn bei einer noch menstruierenden Frau eine ausgeprägte Mastopathie vorliegt.

Es sei erwähnt, daß sich Gestagene auch auf klimakterische Hitzewallungen und Schweißausbrüche lindernd auswirken können. Überdies hemmt z. B. Medroxyprogesteronacetat die Calcium- und Hydroxyprolinausscheidung, wirkt sich also auf eine Osteoporose günstig aus. Klagt die Patientin während einer Dauertherapie mit Gestagenen über Trockenheit der Vagina und Dyspareunie, so empfiehlt sich die Anwendung inerter Gleitmittel (z. B. Femilind), oder – mit gebührendem Vorbehalt – östriolhaltige Vaginalcremes oder -ovula. Liegt bei einer Patientin ein besonders hohes Karzinomrisiko vor, z. B. eine entsprechende Erkrankung der Mutter oder einer Schwester, sollten prinzipiell bei einer Mastopathie keine Östrogene, sondern nur Gestagene zur Behandlung klimakterischer Beschwerden eingesetzt werden (947).

Eine Besserung der Mastodynie wurde in ca. 95 % der Patientinnen durch die Kombination der lokalen Progesterontherapie mit der Einnahme von 10 mg Lynestrenol vom 10. bis 25. Zyklustag beobachtet, wobei die Therapiedauer (9 Monate bis 4 Jahre) erheblich war (498). Die eindrucksvolle klinische Besserung schlug sich, wie auch bei anderen Behandlungsmethoden, nicht in einer Veränderung im Mammogramm nieder. Fibroadenome sprachen nur an, wenn sie noch zellreich und frei von Fibrose waren. Man sollte also die Behandlung einer fibrozystischen Mastopathie möglichst nicht so lange hinausschieben, bis das Bild von Sklerose und Fibrose gekennzeichnet wird.

Anwendung oraler Kontrazeptiva

Prämenstruelle Brustschmerzen können durch die Einnahme eines Kombinationspräparates mit niedrigem Östrogen- und hohem Gestagengehalt vermindert bis beseitigt werden, und die langjährige Einnahme derartiger Präparate schützt ohne Zweifel in gewissem Maße vor der Entwicklung benigner Brusterkrankungen (306, 781). Die therapeutische Anwendung von Ovulationshemmern kommt bei klimakterischen Frauen nur in der Prämenopause in Betracht, wenn noch ovulatorische Zyklen bestehen, bzw. wenn neben der Beseitigung der Brustschmerzen kontrazeptiver Schutz für notwendig gefunden wird.

Anwendung von Danazol

Beim Danazol handelt es sich um ein Steroidhormon, das sich einer eindeutigen Klassifizierung entzieht, jedoch androgene, antigestagene und antiöstrogene Eigenschaften aufweist.

Eine Dauertherapie führt bei den meisten Patientinnen zur *iatrogenen Amenorrhoe*, die man als Pseudomenopause bezeichnen könnte. Aufgrund günstiger Erfahrungen bei der Behandlung der Endometriose wurde Danazol auch mit gewissem Erfolg bei der Behandlung mastopathischer Beschwerden eingesetzt (692, 574). Die Tagesdosis von 200 bis 400 mg, vor allem aber die letztere, erwies sich bei einer Therapiedauer von 3 bis 6 Monaten als recht wirksam. Dabei sprach die Mastodynie schneller an als die fibrozystischen Veränderungen des Brustdrüsenkörpers. Der Therapieerfolg überdauerte das Ende der Einnahme für die Dauer von etwa 3 Monaten (574). Eine röntgenologisch nachweisbare Veränderung des Drüsenkörpers im Sinne einer Besserung wurde nur im Ausnahmefall beobachtet (692). Danazol scheint keine direkte Wirkung auf die Brustdrüse zu haben. Es scheint vielmehr die Ovarialfunktion über eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung zu unterdrücken. Diskutiert wird ferner ein antiöstrogener Effekt. Eine sehr gute Wirkung auf die Mastodynie wurde von Pavelka u. Schneider (692) bei 9/24, ein guter bei 7/24 und ein mäßiger Effekt bei 6/24 Fällen beobachtet, nur 1 Patientin reagierte auf die 6 Monate lange Therapie nicht.

Die Akzeptanz der Danazolbehandlung wird allerdings durch erhebliche Nebenwirkungen beeinträchtigt. Zu diesen gehören Acne vulgaris, Hirsutismus, vermehrtes Effluvium capitis, Trockenheit der Vaginalschleimhaut, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Ruhelosigkeit, depressive Verstimmungen, eine Verminderung der Libido und Menstruationsstörungen einschließlich Amenorrhoe.

Anwendung von Bromocriptin

Obwohl bisher kein eindeutiger Nachweis für eine Rolle von Prolaktin in der Genese der Mastopathia cystica fibrosa erbracht werden konnte, erwies sich die Behandlung mit dem Dopaminagonisten und Prolaktinhemmer Bromocriptin als überraschend effektiv. So führte die Gabe von 2mal täglich 2,5 mg Bromocriptin für die Dauer von 3 Monaten sowohl bei Frauen mit normalem als auch geringfügig erhöhtem Prolaktinspiegel in jeweils ca. 30 % der Fälle zum Verschwinden der Symptome, bei weiteren 60 % zu einer Besserung des Zustandsbildes, während nur 10 % der Patientinnen keine Wirkung zeigten (797). Auf welche Weise Bromocriptin, vor allem bei normoprolaktinämischen Patientinnen nicht nur die Mastodynie, sondern auch die Verhärtungen des Drüsenkörpers verbessern kann, ist noch umstritten (797, 280).

Anwendung von Tamoxifen

Da sowohl Danazol als auch Bromocriptin unangenehme Nebenwirkungen verursachen können, wurde der Versuch unternommen, eine hartnäckige Mastodynie durch eine Behandlung mit dem Antiöstrogen Tamoxifen zu lindern (262). In einem Doppelblindversuch reagierten 70 % der Frauen, deren Beschwerden schon seit mindestens 6 Monaten bestanden, auf die Gabe mit täglich 20 mg Tamoxifen mit einer deutlichen

Minderung der Beschwerden, und zwar unabhängig davon, ob es sich um zyklische oder nichtzyklische Schmerzen handelte. Im Vergleich dazu war bei 38 % der Patientinnen, die ein Plazebo erhalten hatten, eine Besserung eingetreten. Auch die Anwendung von Tamoxifen erwies sich nicht als nebenwirkungsfrei, denn ca. 25 % der Patientinnen klagten über Hitzewallungen und ca. 15 % über vaginalen Ausfluß, andere über Übelkeit und depressive Verstimmungen. Aber auch während der Einnahme des Plazebos wurde über ähnliche Nebenwirkungen geklagt. Die Frage nach der Langzeitverträglichkeit und der geeignetsten Dosis des Tamoxifens bleibt zur Zeit noch offen.

Nichthormonelle Behandlung

Über relativ gute Erfolge bei der Behandlung der Mastodynie mit einem Präparat auf pflanzlicher Grundlage (Mastodynon) wurde u. a. von KRESS u. THANNER (490) berichtet, während sich der Palpationsbefund und der mammographische Befund wenig oder nicht änderte. Da dieses Präparat offenbar keinen faßbaren Einfluß auf das Endokrinium hat, läßt sich zur Zeit noch keine Aussage machen, auf welche Weise der schmerzlindernde Effekt zustande kommt. Die Anwendung des Präparates scheint durch keine Nebenwirkungen belastet zu sein. Es kann deshalb als eine Alternative für die Behandlung der Mastodynie angesehen werden.

Es ergibt sich der Schluß, daß klimakterische oder postmenopausale Frauen, die Östrogene benötigen, einer besonders intensiven Überwachung bedürfen, um ein Mammakarzinom zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu erkennen. Denn zum einen steigt das Risiko eines Mammakarzinoms mit zunehmendem Alter an, zum anderen verbleibt trotz aller gegenteiligen Evidenz ein gewisses Unbehagen über eine mögliche Rolle der Östrogene als Synkarzinogen. Auch wenn die Fakten in bezug auf die Therapie klimakterischer Beschwerden mit reinen Östrogenen widersprüchlich sind, so läßt sich jedoch sagen, daß das Karzinomrisiko für die Brust wenigstens durch die Anwendung einer Kombination von Östrogenen und Gestagenen nicht gesteigert, sondern eher vermindert wird. Ob diese Aussage auch vorbehaltslos für die heute im Handel befindlichen Zweiphasenpräparate (z. B. Trisequens, Cycloprogynova, Presomen compositum usw.) gilt, oder nur für Kombinationspräparate, die in Analogie zu Ovulationshemmern noch entwickelt werden müßten, läßt sich zur Zeit noch nicht beurteilen. Bis ausreichende Erfahrungen mit derartigen Präparaten vorliegen, ist es wohl angebracht, klimakterische Beschwerden von Frauen mit einem hohen Brustkrebsrisiko, insbesondere von Frauen mit einer proliferierenden Mastopathie II. Grades nur mit der Kombination eines Östrogens und eines Gestagens, oder – besser noch – nur mit einem Gestagen zu behandeln. Dabei sollte zuerst die niedrigste wirksame Dosis für das Östrogen ermittelt und danach durch das Gestagen ergänzt werden, z. B. 0,3 mg konjugierte Östrogene oder 1 mg Östradiolvalerianat in Kombination mit 1 oder 2 mg Chlormadinonacetat.

Obwohl außer dem Rückgang der Mastodynie kein geeigneter Parameter zur Objektivierung des Behandlungserfolgs bei der Mastopathie zur Verfügung steht, der einer Endometriumsbiopsie bei der Behandlung der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums vergleichbar wäre, sollte man nicht in therapeutischen Nihilismus verfallen, sondern die Mastopathie als ein Krankheitsbild betrachten, das auch im fortgeschrittenen Stadium durch eine Therapie mit Gestagenen, Bromocriptin u. a. noch günstig beeinflußt werden kann. Auf diese Weise läßt sich nicht nur vielleicht das Karzinomrisiko

in gewissem Maße vermindern, sondern vor allem die Zahl diagnostischer und therapeutischer chirurgischer Eingriffe an der Brust.

Mammakarzinom

Es dürfte kaum eine andere Erkrankung geben, die den Frauen eine ähnliche Furcht einflößt wie das *Mammakarzinom,* denn die Überlebens- und Heilungschancen sind hierbei ungleich geringer als beim Endometriumkarzinom, einer anderen häufigen bösartigen Erkrankung im Klimakterium und in der Postmenopause. Der meist ungewisse Behandlungserfolg muß oft durch die Entfernung der erkrankten Brust erkauft werden, die zu Recht als eine Verstümmelung empfunden wird und zu erheblichen Störungen des Selbstverständnisses als Frau führen kann.

Man schätzt, daß in der westlichen Hemisphäre jedes 11. neugeborene Mädchen irgendwann in seinem späteren Leben an einem Karzinom der Brustdrüse erkranken wird (27). Die Fakten sprechen eine klare Sprache: Mit einem Anteil von ca. 25 % ist das Mammakarzinom nicht nur *der häufigste bösartige Tumor der Frau,* sondern es ist auch für ca. 20 % aller Todesfälle bei Krebserkrankungen der Frau verantwortlich. In den USA wurden in den letzten Jahren mehr als 100 000 Neuerkrankungen jährlich registriert. Die Zahl der Todesfälle liegt mit einer Zahl von mehr als 35 000 pro Jahr zehnmal höher als die beim Endometriumkarzinom, mit dem das Mammakarzinom in der Genese einiges gemeinsam hat und das nicht selten die gleiche Patientin befällt (306, 794). Dabei ist es äußerst beunruhigend, daß sich die Mortalitätsrate (23 pro 100 000 Frauen pro Jahr) in den letzten Jahren praktisch nicht verändert hat, während sie sich beim Endometriumkarzinom von 27 pro 100 000 Frauen pro Jahr im Jahre 1930 auf 7 pro 100 000 pro Jahr im Jahre 1975 verringerte.

Da die Häufigkeit des Mammakarzinoms mit zunehmendem Alter in signifikanter Weise ansteigt (306), und 80 % aller Neuerkrankungen bei Frauen diagnostiziert werden, die das 40. Lebensjahr überschritten haben, ist die Früherkennung des Mammakarzinoms bei der ärztlichen Beratung und Behandlung klimakterischer und postmenopausaler Frauen ein außerordentlich wichtiges Anliegen (s. Abb. **51**). Dabei ist der Umstand zu beachten, daß viele ältere und alte Frauen wegen klimakterischer Beschwerden oder einer Osteoporose Östrogene mit oder ohne den Zusatz von Gestagenen einnehmen sollen oder müssen, daß aber die Sexualhormone – wie auch beim Endometriumkarzinom – mit der Entstehung von benignen und malignen Erkrankungen der Mammae in Zusammenhang gebracht werden.

Ätiologie des Mammakarzinoms

Es besteht wohl kein Zweifel mehr darüber, *daß das Mammakarzinom multifaktorieller Genese ist,* wobei in erster Linie genetische, endokrine und Umweltfaktoren verantwortlich sein dürften.

In der klinischen Praxis stellt sich nun zum einen die Frage, ob und in welchem Maße physiologische Variationen der Östrogen- und Progesteronproduktion in der Adoleszenz, der reproduktiven Lebensphase und dem Klimakterium sowie Störungen der Ova-

rialfunktion zur Entstehung eines Mammakarzinoms beitragen können, und zum anderen, ob man das Risiko einer solchen Erkrankung durch eine Substitutionstherapie mit Östrogenen substantiell erhöhen kann. Immerhin sind die auch heute weithin verordneten konjugierten Östrogene in den USA bereits seit den dreißiger Jahren im Handel, und die Anwendung derartiger Präparate hat seit 1960 in Nordamerika und Europa um das Zwei- bis Dreifache zugenommen (918). Man schätzt, daß im Jahre 1980 in den USA mindestens 2 Millionen Frauen östrogenhaltige Präparate zur Linderung klimakterischer Beschwerden eingenommen haben. Demnach wäre eine große Zahl von Frauen betroffen, wenn sich ein fördernder Effekt der Östrogene auf die Entstehung eines Mammakarzinoms nachweisen ließe.

Risikofaktoren

Eine Vielzahl von Faktoren kann das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, erhöhen (Tab. **22**).

Die meisten Fälle findet man bei Frauen, die das 50. Lebensjahr überschritten haben (575). Es bestehen *eindeutige geographische Unterschiede* in der Häufigkeit des Mammakarzinoms. So erkranken weiße Amerikanerinnen wesentlich häufiger an einem Mammakarzinom als z. B. die Frauen in Japan. Da sich der Unterschied verwischt, wenn Japanerinnen auswandern und dann in den USA leben, dürfte es sich bei diesen rassischen Unterschieden weniger um die Folge einer genetisch fixierten Prädisposition handeln, sondern vielmehr um die Auswirkung unterschiedlicher Diätgewohnheiten und Umweltnoxen. Obwohl sich z. B. die besonders hohe Inzidenz des Mammakarzinoms in den nordöstlichen Bundesstaaten der USA nicht überzeugend durch eine andersartige Zusammensetzung der Nahrung erklären läßt, scheint der *Diät* bei der Entstehung des Mammakarzinoms doch eine wesentliche Rolle zuzukommen. Denn die Häufigkeit dieser bösartigen Erkrankung nimmt mit der Menge der täglich verzehrten tierischen Produkte, vor allem von Fleisch und Fett, in direkter Proportion zu. So erkrankten Holländerinnen, die relativ viel Fleisch und Fett konsumieren, etwa zwölfmal so häufig an einem Mammakarzinom als z. B. Thailänderinnen, deren durchschnittliche Nahrung ausgesprochen fettarm ist (749). Hiermit stimmt überein, daß auch in bestimmten Regionen

Tabelle **22** Risiko- und Schutzfaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung eines Mammakarzinoms

Risikofaktoren	Schutzfaktoren
frühe Menarche	späte Menarche
späte Menopause	frühe Menopause
anovulatorische Zyklusstörungen	früher Zeitpunkt der ersten ausgetragenen Schwangerschaft
Östrogentherapie	lange Laktationsperioden
Familienanamnese von Brustkrebs	Ovulationshemmer
Krebserkrankung der kontralateralen Brust	fett- und fleischarme Diät
Adipositas	
fett- und fleischreiche Diät	
rassische Zugehörigkeit	
zunehmendes Alter	
Mastopathia cystica fibrosa Grad III	

Japans, in denen sich die Diätgewohnheiten immer mehr am westlichen Vorbild orientieren, eine Zunahme des Mammakarzinoms zu verzeichnen ist (484). Da auch Risikofaktoren wie Körpergewicht und Menarchenalter in gewisser Weise diätabhängig sind, muß man der Zusammensetzung der Nahrung eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Mammakarzinoms zuerkennen.

Das Risiko ist auch für Frauen, deren Mutter oder Schwester an einem Mammakarzinom erkrankt sind, erhöht. Da in diesen Fällen keine erbliche Häufung nachweisbar ist, dürfte die Ursache eher in milieu- und diätgebundenen Faktoren zu suchen sein. *Adipositas* ist ein eindeutiger Risikofaktor, der allerdings wohl erst bei Frauen im Alter von mehr als 60 Jahren deutlich wird (575). Dabei korreliert bei adipösen postmenopausalen Frauen die Häufigkeit des Mammakarzinoms mit der Östrogenausscheidung im Urin (885).

Nikotinabusus führt bei vielen Frauen zu einer relativ frühen Menopause und damit auch vermehrt zur Osteoporose. Dies dürfte eine Folge der verminderten Östrogenproduktion sein, die bei Raucherinnen in der Lutealphase zu beobachten ist. In der Tat erhöht Rauchen das Risiko eines Mammakarzinoms nicht, sondern erniedrigt es eher. Es wurde geschätzt, daß diese Verringerung des östrogenen Stimulus in der Lutealphase das Risiko eines Mammakarzinoms um ca. 30 % reduziert (563).

Über die Rolle *onkogenetischer Faktoren* wie Viren und die Bedeutung milieubedingter Karzinome läßt sich zur Zeit noch keine endgültige Aussage machen (949).

Wenn eine Brust bereits zu einem früheren Zeitpunkt von einem Karzinom befallen war, dann besteht ein jährliches Risiko von 1 %, daß nach absehbarer Zeit auch die andere erkrankt. Die Noxe scheint also häufig im Drüsenkörper beider Brüste vorhanden zu sein. Aus welchem Grund sich die Erkrankung meistens zuerst in einer Brust manifestiert, ist im einzelnen noch nicht bekannt. Da die Latenzzeit des Mammakarzinoms sehr lange sein kann, ist offenbar die Lebensdauer alter Frauen oft nicht ausreichend, um die Zweiterkrankung manifest werden zu lassen (575).

Es besteht kein Zweifel, daß das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, mit der Zahl der Jahre steigt, in denen die endogenen Östrogene ohne ausreichenden modifizierten Progesteroneinfluß auf die Brustdrüse einwirken können. Folglich sind Frauen, die bei der Menarche jünger als 13 Jahre alt waren und erst nach dem 55. Lebensjahr die Menopause durchmachen, mehr gefährdet, als solche, deren reproduktive Lebensphase wesentlich kürzer ist. Wenn die Menopause schon vor dem 45. Lebensjahr eintritt, ist das Karzinomrisiko nur halb so hoch wie bei Frauen, die bis zum 55. Lebensjahr oder darüber hinaus menstruieren. Wenn die Dauer der Lebensphase, in der die Frau regelmäßig menstruiert, über 40 Jahre beträgt, ist das relative Risiko eines Mammakarzinoms doppelt so hoch wie bei einer Dauer von 30 Jahren (290). Eine vor dem Alter von 35 Jahren durchgeführte Ovarektomie führt zwar zu einer Reihe von Östrogenmangelerscheinungen, wenn keine Substitution erfolgt, vermindert aber das Risiko eines Mammakarzinoms um ca. 70 % (575).

Die Rolle der Östrogene und Gestagene

Jede Aussage zum Problem des Karzinomrisikos bei einer Substitutionstherapie mit Östrogenen wird durch den Umstand erschwert, daß die Entwicklung und Funktion der Brustdrüse einer außerordentlich komplexen Regulation durch viele Hormone, u. a. die

Östrogene, Progesteron, die adrenalen Steroide, Wachstumshormon, Insulin und die Schilddrüsenhormone, unterliegt (152).

Zwar sind die Östrogene nicht als Karzinogene einzustufen, *doch können sie die Entstehung eines Mammakarzinoms durch Stimulierung proliferativer Vorgänge am Epithel der Brustdrüse fördern*, da mitotische Zellen gegenüber der Wirkung kanzerogener Noxen offenbar besonders empfindlich sind (946).

Ein Zusammenhang zwischen endogenen Östrogenen und der Entwicklung eines Mammakarzinoms wurde bereits 1896 von BEATSON erkannt (66). Später bestätigten die Befunde über Remissionen fortgeschrittener Mammakarzinome nach Ovarektomie oder Adrenalektomie bei postmenopausalen Frauen, daß dabei die Ausschaltung der endogenen Östrogene eine entscheidende Rolle spielt (694, 412). Die biochemische Grundlage für die Validität dieser klinischen Beobachtungen wurde mit dem Nachweis von *Östrogenrezeptoren* bei 50 bis 70% der Mammakarzinome geschaffen (432). Heute besteht kein Zweifel, daß die Hormontherapie des Mammakarzinoms (z. B. mit Antiöstrogenen) praktisch nur dann erfolgreich ist, wenn Östrogenrezeptoren vorhanden sind (377, 601, 946).

Man geht davon aus, daß ein länger dauernder ungehinderter Östrogeneinfluß von einer übermäßigen Proliferation des intraduktalen Epithels ausgehend über eine atypische Proliferation schließlich zu einem Mammakarzinom in situ führt. Es gibt eine Reihe von Beobachtungen, die auf eine solche Rolle der Östrogene bei der Entstehung des Mammakarzinoms hindeuten. Beispielsweise tritt es bei Frauen mindestens 100mal häufiger auf als bei Männern, und dem frühen Verlust der Ovarialfunktion scheint die Bedeutung eines Schutzeffekts zuzukommen. Zwar ist nach der Menopause der Östrogenspiegel im Vergleich zu menstruierenden Frauen stark vermindert, doch steigt die Inzidenz des Mammakarzinoms mit zunehmendem Alter (935) (Abb. **52**). Bei der postmenopausalen Frau entstehen die Östrogene, insbesondere das Östron, überwiegend durch periphere

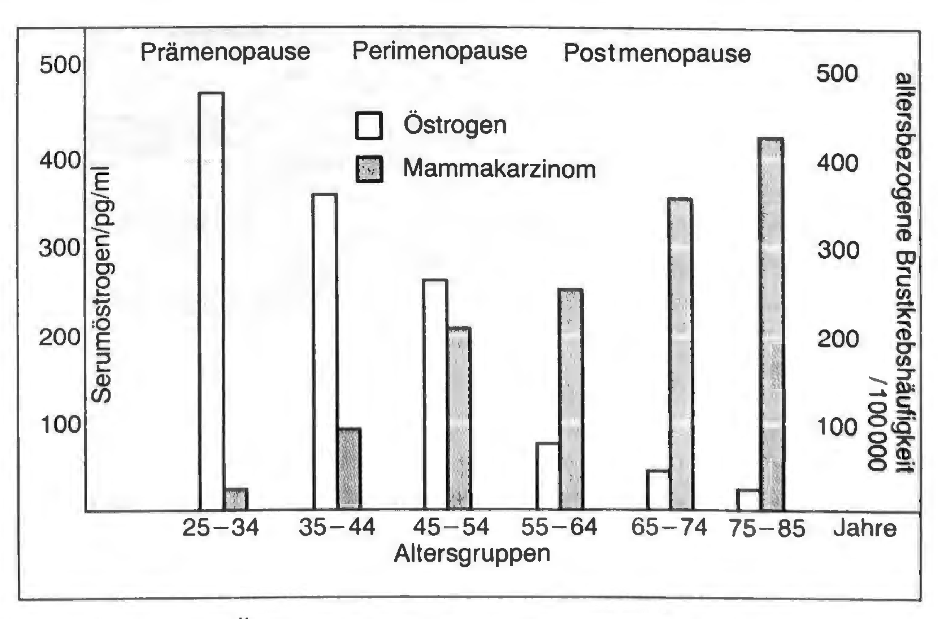


Abb. **52** Die Beziehung zwischen dem Östrogenspiegel (vor der Menopause in Zyklusmitte) und der Häufigkeit von Brustkrebs bei Frauen verschiedenen Alters (946).

Umwandlung des Androstendions und DHEA-S, die hauptsächlich aus der Nebennierenrinde stammen (s. S. 254). Die Aromatisierung findet vor allem im Fettgewebe, im Gewebe der Brustdrüse und sogar im Gewebe des Mammakarzinoms statt (651, 70, 627). Die in Zysten der Brustdrüse enthaltene Flüssigkeit sowie das Brustdrüsensekret können eine auffallend hohe Konzentration an DHEA-S aufweisen, welches über DHEA und Androstendion in Östron umgewandelt werden kann (628, 88).

Allerdings dürfte dem Östron keine besondere Rolle bei der Genese des Mammakarzinoms wie auch des Endometriumkarzinoms zukommen, da es nur ein schwaches Östrogen darstellt und mit weitaus niedrigerer Affinität und kürzerer Zeitdauer im Zellkern gebunden wird (575). Das für die Stimulierung der Epithelproliferation verantwortliche Östrogen ist das Östradiol, das u. a. aus dem Östron entsteht. Ebensowenig kann Östriol die postmenopausale Frau vor der Wirkung des Östradiols schützen, da es kein Antiöstrogen, sondern ein schwaches Östrogen ist. Bei entsprechender Dosierung und Behandlungsdauer fördert es die Tumorentstehung im Tierexperiment wie andere Östrogene auch (575). Die bei Frauen mit Mammakarzinom festgestellte höhere Östriolausscheidung hat auch nichts mit einer kausalen Rolle des Östriols zu tun, sondern beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, daß bei Übergewicht der Ring-D-Metabolismus, d. h. die Umwandlung von Östron in Östriol, bevorzugt ist (s. S. 99). Adipositas scheint ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung eines Mamma- (und Endometrium-)Karzinoms zu sein. Postmenopausale adipöse Frauen sind aufgrund der verstärkten adrenalen Androgenproduktion und der gesteigerten peripheren Aromatisierung dieser Androgene im Fettgewebe einem erhöhten und meist langdauernden Östrogenstimulus ausgesetzt. Dazu kommt, daß bei adipösen Frauen (vermutlich im Zusammenhang mit den relativ hohen Androgenspiegeln) der SHBG-Spiegel erniedrigt und dadurch der Anteil des freien, biologisch wirksamen Östradiols erhöht ist (s. S. 254). Dies erklärt auch den Befund, daß sowohl der durchschnittliche Serumspiegel des Gesamtöstradiols als auch des freien Östradiols bei Patientinnen mit Mammakarzinom erhöht ist (840, 946). Es ist allerdings sinnlos zu versuchen, durch Messung verschiedener Hormonspiegel die Frauen herauszufinden, die unter einem erhöhten Risiko stehen.

Es sei daran erinnert, daß es auch bei jüngeren Frauen mit Adipositas zu Zyklusstörungen kommen kann, wobei relativ hohe Östrogen- und Androgenspiegel sowie der Ausfall der Corpus-luteum-Funktion ein ähnliches Risiko darstellen.

Progesteron und die synthetischen Gestagene können nämlich die östrogenabhängige Mitoserate verringern und *schützen dadurch vor der Entstehung eines Mammakarzinoms.* Dies wurde u. a. tierexperimentell nachgewiesen (413). Auch der früher behauptete karzinogenfördernde Effekt der synthetischen Progesteronderivate hat sich als falsch erwiesen (642).

Während die Östrogene die Proliferation der Drüsengänge und des umgebenden Stromas fördern, bewirkt Progesteron die Ausbildung der Acini. Östradiol induziert die Synthese der Progesteronrezeptoren, so daß dadurch die antagonistische Wirkung der Gestagene erst zum Tragen kommt. Die hohen Progesteronspiegel in der Schwangerschaft und in der Lutealphase sind für die Ausdifferenzierung des präsekretorischen Epithels verantwortlich, das während der Laktation zum vollsekretorischen Epithel ausreift. Dadurch scheint ein gewisser Schutz vor einer malignen Entartung zustande zu kommen (946). Allerdings ist dieser protektive Effekt, der im Falle des Endometriumkarzinoms

unumstritten ist, bisher für das Mammakarzinom nicht zweifelsfrei nachgewiesen worden (392).

In der zweiten Schwangerschaftshälfte verringert Progesteron die DNS-Synthese im Drüsenepithel (642). Dabei dürfte die Aktivierung der Östradiol-17ß-Dehydrogenase eine wichtige Rolle spielen, da dadurch die Umwandlung des Östradiols in das weniger aktive Östron gefördert wird.

Infolge der Abnahme des intrazellulären Östradiols geht auch die Konzentration der Östrogen- und Progesteronrezeptoren zurück. Möglicherweise kommt auch der 5α-Reduktase eine gewisse Bedeutung zu, deren Aktivität im Karzinomgewebe der Brust höher ist als im gesunden Drüsengewebe, allerdings nicht so hoch wie bei einer fibrozystischen Mastitis. Die Bildung von Steroidmetaboliten, die an Position C_5 reduziert sind, ist insofern von Bedeutung, als diese mit Progesteron um die Bindung an die Progesteronrezeptoren konkurrieren und ihre Konzentration im Brustdrüsengewebe mit dem Zellreichtum des Epithels korreliert (707).

Man kann also annehmen, daß der Effekt des Progesterons auf das Brustdrüsengewebe dem auf das Endometrium ähnelt (s. S. 193), so daß einiges dafür spricht, daß das Risiko eines Mammakarzinoms durch eine Gestagentherapie mit Sicherheit nicht erhöht, sondern eher verringert wird (305). Für den günstigen Einfluß des Progesterons spricht eine Reihe von Beobachtungen. Eine frühe Menarche und späte Menopause sowie Zyklusstörungen wie Oligomenorrhoe, Amenorrhoe und Lutealphasendefekte während der fertilen Lebensphase erhöhen das Risiko des Mammakarzinoms (885, 183). Dies hängt wohl mit dem Ausbleiben von Ovulationen bzw. einem relativen Progesteronmangel über einen längeren Zeitraum zusammen, so daß es zu einem ungehinderten Einfluß der Östrogene auf das Drüsenepithel kommt. Im Leben der Frau gibt es normalerweise zwei Perioden, in denen der modifizierende Effekt des Progesterons fehlt: bei jungen Mädchen zwischen dem Eintritt der Menarche und dem Beginn regelmäßiger ovulatorischer Zyklen sowie bei älteren Frauen während der Prämenopause, wenn es zu Oligoovulationen, Lutealphasendefekten und schließlich zu anovulatorischen Zyklen kommt (486). Die Dauer der zweiten Periode wird durch eine Substitutionstherapie mit Östrogen verlängert, sofern nicht zusätzlich ein Gestagen gegeben wird. Diesen Einflüssen entgegengerichtet ist in der fertilen Lebensspanne die eingreifende Differenzierung der Brustdrüse während der Corpus-luteum-Phase, der Gravidität und der Laktation (s. Tab. **22**). Dabei soll sich das Karzinomrisiko um so mehr vermindern, je früher eine Schwangerschaft durchgemacht wurde; eine Schwangerschaft vor dem 20. Lebensjahr scheint die Inzidenz des Mammakarzinoms im Vergleich zu Nulligravidae um die Hälfte zu verringern (562). Allerdings muß die Gravidität über das erste Trimenon hinausgehen, da ein Abort im ersten Schwangerschaftsdrittel keinen protektiven Effekt hat, sondern eher das Gegenteil bewirkt. Das gleiche gilt für Schwangerschaften nach dem 35. Lebensjahr. Es ist auch mit einiger Sicherheit nachgewiesen, daß die Einnahme von Ovulationshemmern während der fertilen Lebensphase das Risiko eines Mammakarzinoms nicht erhöht, sondern eher reduziert, was wohl dem Einfluß der Gestagenkomponente zuzuschreiben ist.

Die Rolle des Prolaktins

Widersprüchliche Aussagen liegen zur möglichen Rolle des *Prolaktins* bei der Genese des Mammakarzinoms vor. Die von einigen Untersuchern gefundenen erhöhten Prolaktinwerte bei Frauen, die an Brustkrebs litten, konnten nicht bestätigt werden (394, 568, 99, 499, 672), so daß hier wohl kein Kausalzusammenhang vorliegt. Auch ein synergistisches Zusammenwirken mit den Östrogenen ist nicht wahrscheinlich, da z. B. eine Östrogentherapie bei etwa der Hälfte der Patientinnen zu einer Remission des Mammakarzinoms führt, obwohl es gleichzeitig zu einem markanten Anstieg des Prolaktinspiegels kommt (946). Ebenso fraglich ist aber auch ein angeblicher protektiver Effekt des Prolaktins (z. B. eine Hyperprolaktinämie) gegenüber der Entstehung eines Mammakarzinoms.

Der heutige Kenntnisstand zur Rolle der endogenen Sexualhormone bei der Genese des Mammakarzinoms läßt also den Schluß zu, daß man den Östrogenen langfristig einen gewissen fördernden Einfluß bei der Induktion eines malignen Wachstums im Brustdrüsengewebe durch verschiedene Karzinogene unterstellen kann. Dieser permissive Effekt scheint mit der Dauer und Intensität des östrogenen Stimulus auf die Mitoserate zusammenzuhängen. Progesteron dagegen wirkt in Analogie zu seinem Effekt auf das Endometrium proliferationshemmend und fördert deshalb nicht die Entstehung oder das Wachstum eines Mammakarzinoms, sondern hat eher einen entgegengerichteten Effekt. Für eine Beteiligung des Prolaktins an der Entwicklung eines Mammakarzinoms liegen keine überzeugenden Indizien vor.

Auswirkungen der Östrogentherapie

Da eine gewisse ätiologische Rolle der Östrogene bei der Genese neoplastischer Erkrankungen nicht von der Hand zu weisen ist, stellt sich die Frage, ob die typische Substitutionstherapie klimakterischer Beschwerden zu einer Erhöhung des bei Frauen dieser Altersgruppe sowieso steigenden Risikos eines Mammakarzinoms führt.

Zunächst läßt sich feststellen, daß z. B. die Behandlung klimakterischer Frauen mit konjugierten Östrogenen das Erscheinungsbild der Brustdrüse im Xeromammogramm (beurteilt anhand der Klassifizierung nach Wolfe [942]) nicht verändert, und zwar sowohl bei Frauen mit Brustbeschwerden als auch bei Frauen, die symptomfrei sind (117). Allerdings muß die Validität einer solchen Aussage etwas relativiert werden, da sie durch Unterschiede in der Zusammensetzung der untersuchten Kollektive und durch unterschiedliche Maßstäbe bei der Interpretation der Röntgenaufnahmen beeinflußt werden kann.

Zur Beantwortung der Frage, ob eine sachgerechte Östrogensubstitution klimakterischer Frauen das Risiko eines Mammakarzinoms erhöht, ist eine Vielzahl von retrospektiven und prospektiven Untersuchungen durchgeführt worden. Die zum Teil voneinander abweichenden Ergebnisse unterstreichen eigentlich nur die Schwierigkeit, eine fundierte epidemiologische Studie durchzuführen und die mit der Auswahl der Vergleichskollektive verbundenen Fehlermöglichkeiten zu vermeiden. Während einige Untersucher eine relativ geringe Erhöhung der Inzidenz des Mammakarzinoms durch die Behandlung mit Östrogenen fanden (942, 120, 408), kamen andere Autoren zu dem Schluß, daß eine Östrogentherapie entweder keinen Einfluß hat oder sogar die Häufigkeit des Brustkreb-

Tabelle **23** Einfluß einer Hormonbehandlung auf die Häufigkeit des Mammakarzinoms bei klimakterischen Frauen (838).

Therapie	Gesamtzahl	Zahl der Mamma-karzinome	Häufigkeit pro 100000 Frauen pro Jahr
ohne Behandlung	6404	22	343*
reine Östrogentherapie	19676	28	142*
Östrogenvaginalcreme	4298	5	116
Östrogen-Gestagen-Therapie	16159	3	68
Gestagen oder Androgen	1825	3	164

* = Unterschied zur Östrogen-Gestagen-Therapie signifikant.

ses reduziert (838, 899, 82, 308, 306, 788, 414). Aus Tab. **23** ist ersichtlich, daß im Vergleich zu unbehandelten Frauen (343 pro 100000 Frauen pro Jahr) *die Inzidenz des Mammakarzinoms durch jede Art einer Hormonbehandlung reduziert wird,* und zwar am stärksten durch eine Östrogen-Gestagen-Therapie (68 pro 100000 Frauen pro Jahr) (838). Allerdings wird dieser protektive Effekt erst nach einer gewissen Therapiedauer spürbar (308).

Die widersprüchlichen Befunde beruhen möglicherweise darauf, daß eine Östrogenbehandlung kurzfristig durchaus einen günstigen Effekt haben kann (im Sinne einer Veränderung des hormonalen Milieus), daß aber ein die Entwicklung des Mammakarzinoms fördernder Einfluß der Östrogene erst nach einer relativ langen Latenzzeit sichtbar wird, die in vielen Fällen die Lebenserwartung der klimakterischen Frau überschreitet. Immerhin gibt es Hinweise darauf, daß im Zusammenhang mit einer Östrogentherapie das relative Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, erst nach einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren doppelt so hoch ist wie bei unbehandelten Frauen (408). Dabei scheint weniger die Dauer der Östrogenbehandlung, *sondern mehr die Dosis von Bedeutung zu sein.*

Da aber festzustehen scheint, daß die zusätzliche Einnahme eines Gestagens die Häufigkeit einer malignen Brusterkrankung deutlich verringert, sollte man aus dieser Erkenntnis die Konsequenz ziehen, nach Möglichkeit keine reinen Östrogene, *sondern Östrogen-Gestagen-Präparate zur Therapie klimakterischer Beschwerden zu verordnen.* Von diesem Prinzip sollte man auch dann nicht abgehen, wenn bei postmenopausalen Frauen, die mit Östrogenen behandelt werden, auf die Gabe eines Gestagens keine Entzugsblutung mehr erfolgt. Da zur Zeit noch keine geeigneten konfektionierten Kombinationspräparate zur Behandlung klimakterischer Beschwerden im Handel sind, muß man das Östrogen und das Gestagen noch getrennt verordnen, wobei die Einnahme in folgender Weise vorgenommen werden kann:

1. täglich eine Tablette Östrogen in der minimalen effektiven Dosis; die Einnahme erfolgt ohne Pause. Dazu kommt täglich eine möglichst niedrige Dosis eines Gestagens, wobei von den im Handel befindlichen Gestagenen eine halbe Tablette täglich ausreichend ist;
2. täglich eine Tablette Östrogen sowie jeweils von Tag 1 bis 14 des Kalendermonats das Gestagen, wobei die erwähnten Dosierungen anzuwenden sind.

Wirkung von Ovulationshemmern

Da eine erhebliche Zahl prämenopausaler Frauen *Ovulationshemmer* anwendet, stellt sich die Frage, ob und in welchem Maße die in diesen Präparaten enthaltenen synthetischen Sexualsteroide die Entwicklung und den Verlauf eines Mammakarzinoms beeinflussen können. Zwar klagen manche Frauen während der Einnahme von Ovulationshemmern über gewisse Beschwerden wie Brustspannen, Völlegefühl und gelegentlich über eine gewisse Verhärtung von Partien des Drüsenkörpers; doch ist andererseits die Häufigkeit und der Schweregrad benigner Brusterkrankungen eindeutig verringert, wobei der günstige Effekt um so stärker in Erscheinung tritt, je höher die Dosis der Gestagenkomponente ist und je länger die Pille eingenommen wird (306). Dieser positive Effekt der Gestagene macht sich besonders bei fibrozystischen Erkrankungen bemerkbar, während das Auftreten von Fibroadenomen kaum beeinflußt wird (780, 798, 781).

Wenn Ovulationshemmer auf der einen Seite in einem gewissen Maße vor gutartigen Mammaerkrankungen schützen, sich aber trotzdem Karzinome aus Mastopathien entwickeln, so gilt letzteres vor allem für die Mastopathia cystica fibrosa III (s. Tab. **20**), die sich bereits durch atypische Epithelproliferationen auszeichnet und von Ovulationshemmern nicht beeinflußt wird.

Jüngere Untersuchungen ergaben, daß Ovulationshemmer nicht nur vor benignen Brusterkrankungen schützen, sondern auch *die Häufigkeit des Mammakarzinoms verringern* (306) oder sie zumindest nicht erhöhen (781, 167). Diese Aussage gilt auch für Frauen mit Brustkrebs in der Familienanamnese. Die zur Verfügung stehenden Daten deuten darauf hin, daß der Schutzeffekt der Ovulationshemmer gegenüber der Entwicklung eines Mammakarzinoms nach Absetzen allmählich wieder zurückgeht (306).

Bestehendes Mammakarzinom

Histologische Untersuchungen der kontralateralen Brust von Frauen, die wegen eines Mammakarzinoms operiert und anschließend nur mit Östrogenen behandelt worden waren, ergaben Epithelveränderungen und Proliferationserscheinungen, die für eine prämenopausale Frau eindeutig nicht normal waren (416). Dies kann als ein gewisser Hinweis darauf gedeutet werden, daß die Entwicklung des Mammakarzinoms unter dem Einfluß von Östrogenen über einer Induktion bzw. Verschlimmerung einer Mastopathia cystica fibrosa verläuft (778).

Andererseits ist die Prognose für Frauen mit einem Mammakarzinom günstiger, wenn sie in der Vergangenheit mit Östrogenen behandelt worden waren (306, 121, 308). Ob dieser Unterschied auf einen Einfluß der Östrogene auf das Gewebe der Brustdrüse oder auf die Hebung des Allgemeinzustandes der erkrankten Frau zurückzuführen ist, kann zur Zeit nicht beurteilt werden.

Auch wenn unter einer Östrogentherapie bei bestehendem Mammakarzinom über Remissionen berichtet wurde, so sollte zur Behandlung klimakterischer Beschwerden der Anwendung von Gestagenen (z. B. 10 mg Medroxyprogesteronacetat) der Vorzug gegeben werden, zumal Gestagene auch zur Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt werden. Hinsichtlich der eigentlichen Therapie des Brustkrebses wird auf das entsprechende Schrifttum verwiesen.

Harntrakt

Veränderungen nach der Menopause

Wie viele andere Organsysteme ist bei älteren Frauen auch der untere Harntrakt Veränderungen unterworfen, die ihn für verschiedene Erkrankungen anfällig machen. Auch hier überlagert sich der normale Alterungsprozeß als ätiologischer Faktor mit dem nach der Menopause in Erscheinung tretenden Östrogenmangel. In den ersten 5 Jahren nach der Menopause spielen vor allem die von dem Abfall der Östrogene ausgehenden Veränderungen des Urethra- und Blasenepithels eine Rolle, während die später auftretenden Symptome oft mit der altersabhängigen Zunahme des interstitiellen Bindegewebes zusammenhängen (445, 396). Meistens ist es sehr schwierig zu entscheiden, inwieweit bestimmte Beschwerden auf einen Östrogenmangel, auf frühere Schädigungen oder auf das Alter zurückzuführen sind.

Beispielsweise beeinträchtigt ein Östrogenmangel das Bindegewebe des kleinen Bekkens, die Stützligamente und Faszien, und beschleunigt dadurch die altersabhängige Erschlaffung des Beckenbodens, die von einer Verringerung der Gewebeelastizität und der Verlangsamung der Zellerneuerung ausgeht (239, 362). Auch die Durchblutung und Elastizität der glatten und quergestreiften Muskulatur des Beckens verschlechtern sich.

Dazu kommt, daß frühere Schädigungen durch Schwangerschaft oder Geburt, eine bestehende Adipositas oder Bindegewebsschwäche die Symptome entscheidend verschlimmern können (z. B. ein urogenitaler Prolaps) (363).

Eine normale Begleiterscheinung des Alterns ist das *Nachlassen der Integrität des neuromuskulären Systems*. Degenerative Veränderungen der sensorischen und autonomen Ganglien, die mit dem Alter von etwa 50 Jahren beginnen, führen zu einem Nachlassen der Reflexe (445). Die Verschlechterung des sympathischen, parasympathischen und somatischen Nervensystems kann erheblich zu der Störung der empfindlichen Homöostase zwischen Kontinenz und Inkontinenz beitragen.

In den ersten Jahren nach der Menopause dürfte jedoch der starke Rückgang der Östrogenproduktion für viele Symptome den auslösenden Faktor darstellen. Urethra und Blasendreieck sind gleichen embryonalen Ursprungs wie die Vagina und reagieren deshalb in ähnlicher Weise auf einen Östrogenmangel. Östrogenrezeptoren hat man vor allem in der Urethra, aber auch im Trigonum und in der Blase nachgewiesen (421). Deshalb kommt es mit dem Abfall der Östrogene *zu einer zunehmenden Atrophie des Epithels der Urethra und des Trigonums*. Bei einer Zystoskopie fällt die atrophische und ödematöse Schleimhaut auf, die erweiterte Blutgefäße enthält. Das zwischen Mukosa und Muskularis gelegene Bindegewebe der Urethra, das normalerweise von einem reichhaltigen venösen Gefäßnetz erfüllt ist und wie ein Dichtungsring den Urethralverschluß

gewährleistet, wird atrophisch. Mit der Verschlechterung der Durchblutung lassen Turgor und Tonus der glatten Urethramuskulatur und des Blasendetrusors nach (239, 363, 716). Der distale Teil der Urethra verliert schließlich viel von seiner Elastizität. Darüber hinaus kann es durch eine Fibrosierung des periurethralen Gewebes zu Strikturen kommen.

Klinische Symptome

Als Folge der atrophischen Veränderungen der Urethra und Blase leiden Frauen nach der Menopause öfters an einem *Urethralsyndrom,* d. h. einer abakteriellen rekurrenten Urethritis sowie einer Zystitis und Kolpitis. Ausgehend von einer pathologisch veränderten Bakterienflora der Vagina kann es aber auch leicht zu einer aszendierenden bakteriellen Urethritis und Zystitis kommen (735, 363). Bei der gynäkologischen Untersuchung postmenopausaler Frauen fällt oft ein *Ektropion der Urethra* auf.

Die atrophischen und entzündlichen Veränderungen an Urethra und Blase führen zu den unterschiedlichen Miktionsstörungen. Das Urethralsyndrom umfaßt Symptome wie Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Harndrang oder Hemmung des Harnflusses, wobei eine sterile Urinkultur auf eine abakterielle Ursache hinweist. Ursache dieser Beschwerden ist meist eine vom Östrogenmangel ausgehende Atrophie des Urethraepithels.

Eine ähnliche Symptomatik findet sich bei der Reizblase bzw. der Urge-(Drang-)Inkontinenz (s. S. 240) sowie bei der Streßinkontinenz (s. S. 239). Während aber erstere überwiegend von der Atrophie der Urethra- und Blasenmukosa ausgeht, spielen bei der Entstehung der Streßinkontinenz häufig degenerative Veränderungen des neuromuskulären Systems und des Bindegewebes eine Rolle (954). Bei postmenopausalen Frauen treten relativ oft eine Urge- und eine Streßinkontinenz gleichzeitig auf (ohne Deszensus), wofür in erster Linie der Östrogenmangel verantwortlich ist; insbesondere bei älteren Frauen findet man eine instabile Blase mit reduzierter Kapazität und erhöhtem Restharn, bei der es nach ungenügender Entleerung zum Anstieg des Blasendrucks kommt. Auch hierbei sind Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Bettnässen, Harndrang, Harnträufeln und das Gefühl einer unvollständigen Blasenentleerung die Folge (716) (s. S. 242). Allein auf der Basis der Symptomatik, der Anamnese und der gynäkologischen Untersuchung läßt sich allerdings keine sichere Diagnose erstellen. Dazu sind *urodynamische Untersuchungen* notwendig, bevor operative Maßnahmen eingeleitet werden.

Umstritten ist allerdings, ob es wirklich zu einer Zunahme der Harninkontinenz nach der Menopause kommt; denn die Streßinkontinenz ist bei Frauen in der Postmenopause (15 %) ebenso häufig wie bei prämenopausalen Frauen (239, 362, 363). Da es große individuelle Unterschiede in der Östrogenproduktion gibt, findet man entsprechend große Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts und Schweregrades der atrophischen Veränderungen im Urogenitalbereich. Manche Frauen weisen schon wenige Monate nach der Menopause deutliche Beschwerden auf, während andere über Jahrzehnte hinweg ein intaktes Urogenitalsystem behalten (363).

Bei älteren Frauen kann es auch zu einer Hemmung des Harnflusses kommen. Normalerweise wird bei prämenopausalen Frauen die Entleerung der Blase innerhalb von 10 bis 15 sec mit einer Flußrate von 20 bis 30 ml/sec abgeschlossen. Diese Abflußrate

nimmt mit dem Alter ab und sinkt bei Frauen über 50 Jahren auf weniger als 18 ml/sec ab (7). Von einer Hemmung des Harnflusses spricht man aber erst, wenn die maximale Flußrate auf weniger als 15 ml/sec absinkt. Ursache ist meist eine Verengung des distalen Segments der Urethra als Folge des Östrogenmangels. Wenn bei jüngeren Frauen der Harnfluß gehemmt ist, dürfte meist eine unvollständige Erschlaffung des äußeren Urethrasphinkters die Ursache sein (7).

Harninkontinenz

Kontinenz und Miktion

Im Gegensatz zum Mann ist bei der Frau der *Sphinkterverschluß* nicht am Blasenausgang lokalisiert, sondern am mittleren Drittel der Urethra, wobei die quergestreifte Muskulatur von außen die glatte Muskulatur umfaßt. In diesem Bereich, etwa 10 bis 15 mm unterhalb des Blasenausgangs, besitzt die Urethra die stärkste Schließkraft (134). Ausgehend von einem bestimmten Dehnungsreiz der Harnblase wird die Entleerung in Gang gesetzt und mit einer Flußrate von 20 bis 30 ml/sec innerhalb von 10 bis 15 sec abgeschlossen. Eingeleitet wird die Miktion durch Kontraktionen des Detrusors bzw. durch eine Erhöhung des intraabdominalen Drucks unter Beteiligung des Zwerchfells und der Bauchpresse. Während der Miktion übersteigt der Blasendruck den Urethraldruck um 10 cm H_2O, während nach der Miktion der Urethraldruck um 7 cm H_2O höher ist als der Blasendruck und damit den Blasenverschluß gewährleistet (134).

Die Steuerung der Urinspeicherung (Kontinenz) wie auch die Auslösung des Harnlassens (Miktion) werden vom sympathischen und parasympathischen System gesteuert, wobei verschiedene Reflexbögen sowie zahlreiche periphere Einflüsse beteiligt sind, die entweder stimulierend oder hemmend wirken (177). Die vier Reflexe, die an der Speicherung des Urins beteiligt sind, werden durch ein zunehmendes Blasenvolumen bzw. eine steigende Spannung aktiviert und hemmen entweder den Detrusor (Stabilisierungsreflex) oder aktivieren die quergestreifte Muskulatur des Beckenbodens und des äußeren Sphinkters. Zwei weitere Reflexe sind an der Auslösung der Miktion beteiligt und werden durch Kontraktion des Zwerchfells und der Bauchdecke sowie durch die mit dem Vollwerden der Blase zunehmenden Spannung der Blasenwand aktiviert. Andere Reflexe steuern die Erschlaffung der quergestreiften Muskulatur der Urethra während der Harnentleerung. Daraus wird deutlich, daß sich eine Überaktivität ebenso wie ein funktionelles Versagen eines oder mehrerer dieser integralen Reflexe in einer Störung des unteren Harntraktes manifestieren (177).

Inkontinenz

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten neigt die Frau eher zur Harninkontinenz als der Mann (s. oben), zumal die weibliche Blase und Urethra unter hormonalem Einfluß stehen, so daß sich Hormonstörungen kausal bemerkbar machen können.

Tonometrische Untersuchungen der Blase zeigen, daß der Tonus des Detrusors unter Östrogeneinfluß (z. B. in der Follikelphase) höher ist als unter Gestageneinfluß (Lutealphase).

Junge Frauen erleben nicht selten einen geringen, unwillkürlichen Harnabgang, ein Phänomen, das bei schwangeren Frauen sogar recht häufig auftritt. Demnach kann eine leichte Harninkontinenz nahezu als normal bezeichnet werden. Erst wenn dieser Zustand als störend empfunden wird, ist er als pathologisch anzusehen (789, 134). Dabei kann es auch zur Beeinträchtigung des Sexuallebens kommen, da der Harndrang oft unmittelbar nach einer sexuellen Erregung auftritt. Für die einzelne Frau kann die Harninkontinenz zu einem schweren gesellschaftlichen und sozialen Problem werden, über das im allgemeinen nur ungern gesprochen wird.

Die wichtigsten Inkontinenzformen sind die Streßinkontinenz und die Urge-Inkontinenz. Letztere stellt einen gesteigerten Schweregrad der Reizblase dar. Treten diese Inkontinenzformen nach der Menopause in Erscheinung, so ist häufig ein Östrogenmangel an ihrer Entstehung beteiligt.

Man unterscheidet zwischen der passiven Inkontinenz mit mangelhaftem Blasenverschluß (Streßinkontinenz) und der aktiven Inkontinenz mit einem überaktiven Detrusor (Urge-Inkontinenz). Bei der passiven Inkontinenz ist bei normalem Blasendruck der Urethraldruck vermindert, während bei der aktiven Inkontinenz der Blasendruck bei normalem Urethraldruck erhöht ist. Bei 20 % der Fälle handelt es sich um Mischformen, d. h. um Kombinationen dieser beiden Typen (789, 134, 787) (Tab. **24**). Daneben gibt es noch weitere Formen der Inkontinenz, die allerdings seltener auftreten.

In zwei Dritteln der Fälle ist die Harninkontinenz von Symptomen der Reizblase begleitet. Die Streßinkontinenz ist mit etwa 66 % aller Fälle weitaus häufiger als die Urge-Inkontinenz (15 %). Dies bedeutet, daß – zusammen mit den Mischformen – bei einem Drittel der Patientinnen eine aktive Inkontinenz vorliegt (787).

In vielen Fällen spielt aber auch eine zusätzliche psychische Komponente eine wichtige

Tabelle **24** Die verschiedenen Formen der Inkontinenz (134, 787)

1. *Streßinkontinenz* (Druckinkontinenz)
   mangelhafter Blasenverschluß; Blasendruck bei Belastung über dem Urethraldruck, jedoch ohne Detrusorkontraktion.
2. *Urge-Inkontinenz* (Dranginkontinenz)
   Urinabgang bei imperativem Harndrang durch Detrusorkontraktion bei normalem Urethraldruck; gesteigerte Erregbarkeit des Detrusors.
3. *Kombination* von Streß- und Urge-Inkontinenz
   instabile Blase
4. Inkontinenz bei *Detrusordyssynergie*
   verzögerte autonome Detrusorkontraktionen
5. *Reflexinkontinenz*
   neurogene Inkontinenz, anormale spinale Reflexe
6. *Überlaufinkontinenz*
   erhöhter Blasendruck durch Blasenüberdehnung, keine Detrusorkontraktionen.
7. *Psychisch bedingte Inkontinenz*
   neurotische Tendenzen, seelische Belastung
8. *Extraurethrale Inkontinenz*
   Urinabgang auf anderem Wege als durch die Urethra (z. B. bei Fisteln oder Mißbildungen)

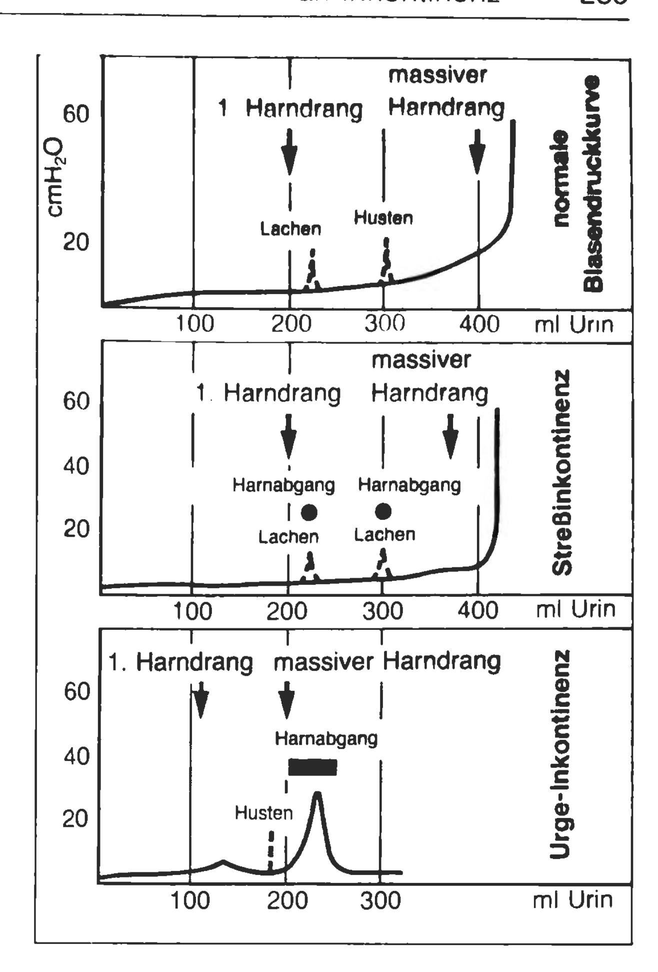


Abb. **53** Veränderung des intravesikalen Drucks bei Streß- und Urge-Inkontinenz in Abhängigkeit von der Blasenfüllung (787).

Rolle, denn emotionale Spannungen können eine vorhandene Inkontinenz erheblich verschlimmern (s. S. 244).

Wichtig für die adäquate Behandlung ist die richtige Diagnose. Eine Urge-Inkontinenz oder eine neurogene Inkontinenz kann man nicht operativ heilen, sondern höchstens verschlimmern. Deshalb ist eine enge Zusammenarbeit zwischen dem Gynäkologen und dem Urologen erforderlich. Die Unterscheidung zwischen der Urge- und der reinen Streßinkontinenz erfolgt durch Druckmessung in der Blase und Urethra. Normalerweise kommt es nämlich während der Füllung der Blase dank der Dehnungsfähigkeit des Blasenmuskels zu keinem wesentlichen Anstieg des intravesikalen Druckes. Eine Erhöhung des intraabdominalen Drucks (Husten, Lachen) erhöht zwar kurzzeitig den intravesikalen hydrostatischen Druck (also nicht durch Kontraktion des Detrusors), doch steigt dabei normalerweise auch der intraurethrale Druck an, so daß der Blasenverschluß gewährleistet ist (787) (Abb. **53**).

Streßinkontinenz

Die Streßinkontinenz, die sich meist während einer Schwangerschaft zum ersten Mal bemerkbar macht, tritt nach der Menopause vermehrt auf und stellt die ***häufigste Inkontinenzform in der Postmenopause dar.*** Dabei spielen auch prädisponierende Faktoren wie Bindegewebsschwäche, Adipositas, chronische Bronchitis oder schwere körperliche Ar-

beit eine Rolle. Auch wiederholte Operationen, die zu einer starren Urethra geführt haben, können zum Entstehen einer Streßinkontinenz beitragen (134). Es handelt sich um eine *passive Inkontinenz*, bei der es ohne vorhergehendem Harndrang und ohne Detrusorkontraktion zum Abgang kleiner Urinmengen kommt (787). Ursache ist ein mangelhafter Blasenverschluß, d. h. eine Verminderung des Urethraldrucks, der einem Anstieg des Blasendrucks nicht mehr standhält. Das Druckprofil ist zur Blase hin verschoben. Wenn die Inkontinenz total ist, findet ständig ein kontinuierliches Harnträufeln ohne Speicherung in der Blase statt. Eine plötzliche Erhöhung des intraabdominalen Drucks, z. B. bei Husten und Lachen, führt zu einem kurzfristigen Anstieg des intravesikalen hydrostatischen Drucks, dem der Sphinkter momentan nicht mehr standhält (s. Abb. **53**).

Man unterscheidet drei Schweregrade: 1. Urinverlust bei Husten, Lachen und Niesen, 2. bei Treppensteigen, Heben und Springen und 3. im Stehen und Liegen (789, 134).

Kausal verantwortlich ist meist eine Insuffizienz des Beckenbodens, d. h. eine Erschlaffung des Stütz- und Fixationsapparates von Blase und Urethra. Häufig führt aber auch ein Deszensus von Uterus und Vagina zu einer Verkürzung der Urethra. Dazu kommt *infolge des Östrogenmangels noch ein Tonusverlust des kavernösen Gewebes der Urethra und der Urethramuskulatur* (134) (s. S. 235). Eine urethrazytologische Untersuchung läßt erkennen, inwieweit der Östrogenmangel (z. B. Urethritis atrophicans) beteiligt ist. Bei Streßinkontinenz mit Deszensus treten oft Symptome einer Reizblase auf. Vor allem nach dem 45. Lebensjahr findet man häufig aufgrund des Östrogenmangels ein Urethralsyndrom mit Reizblase und Streßinkontinenz (787). Dabei liegt aber der für den mangelhaften Blasenverschluß verantwortliche Urethraldruck meist nur geringfügig unter der Norm.

Da die Östrogene eine α-adrenerge Wirkung am Blasenhals ausüben, sollte darauf geachtet werden, ob nicht eine Behandlung mit β-Adrenergika, α-Rezeptorblockern oder bestimmten Psychopharmaka für die Verschlechterung des Blasenverschlusses verantwortlich ist.

Bei älteren Frauen beruht ein unwillkürlicher Urinabgang ohne Harndrang nicht immer auf einer Streßinkontinenz; es kann sich auch um eine Urge-Inkontinenz handeln. Die Erstellung einer richtigen Diagnose ist nur mit Hilfe von Druckmessungen möglich. Außerdem muß darauf geachtet werden, ob nicht eine Detrusordyssynergie vorliegt (s. S. 243).

Urge-Inkontinenz (Dranginkontinenz)

Die Urge-Inkontinenz stellt den schwersten Grad der Reizblase mit imperativem Harndrang dar. Es handelt sich um eine *aktive Inkontinenz*, bei der der normale Ablauf der Urinspeicherung durch eine gesteigerte Sensibilität und Erregbarkeit des Detrusors gestört ist. Häufig ist der Blasentonus erhöht, doch kann er auch normal oder erniedrigt sein (787). Unterschwellige Reize oder eine geringe Erhöhung des intravesikalen Drucks durch eine abdominale Drucksteigerung (Husten, Lachen, Lageveränderung), auf die eine normale Blase nicht reagiert, lösen nach einem zuvor auftretenden imperativen (unhaltbaren) Harndrang eine Kontraktion des Detrusors aus. Der an sich normal funktionierende Urethralverschluß – das Urethraldruckprofil ist erhalten – ist diesem Druck

nicht mehr gewachsen, und es kommt zur Entleerung einer beträchtlichen Harnmenge (50 bis 100 ml) (787) (Abb. **53**). Es besteht also eine *Hyperreflexie*, die zu einer Verminderung der Blasenkapazität, vorzeitigem Harndrang und spontanen Detrusorkontraktionen führt (s. Tab. **24**). Bei älteren Frauen kann es auch ohne vorherigen Harndrang zu einem aktiven Urinverlust kommen. Auch Adipositas kann eine wichtige Rolle bei der Harninkontinenz spielen, da sie einen übermäßigen intraabdominalen Druck erzeugen kann. Schon eine Gewichtsabnahme von 5 – 10 % kann die Beschwerden deutlich verringern. Um eine Verwechslung mit einer Streßinkontinenz auszuschließen, sind zur Unterscheidung Druckmessungen erforderlich. Unerläßlich ist auch eine Urinuntersuchung, um sicherzustellen, daß nicht eine bakterielle Infektion der Blase oder Urethra der Inkontinenz zugrunde liegt. Denn eine akute oder chronische Zystitis reizt die Detrusormuskulatur und vermindert dadurch die Blasenkapazität (134). Solche Fälle müssen – je nach Verlauf und Lokalisation – kurz- oder langzeitig mit Antibiotika, eventuell gefolgt von Nitrofurantoin oder Sulfonamiden, behandelt werden. Zur Schmerzlinderung kommen neben Wärme (Umschläge, Sitzbäder) spasmolytische und lokalanästhesierende Mittel in Frage. Die zusätzliche Gabe von Östrogenen kann zur Besserung des Zustandes beitragen (134).

Reizblase

Die Reizblase beschreibt eine Symptomatik, deren Schweregrad zwischen einer leicht vermehrten Miktionsfrequenz, über eine massive Pollakisurie mit imperativem Harndrang bis hin zu einer Urge-Inkontinenz mit Blasentenesmen schwanken kann.

Wie die Urge-Inkontinenz *beruht auch die Reizblase auf einer gesteigerten Sensibilität und Erregbarkeit des Detrusors*, d. h. auf einer Hyperreflexie, wobei der Blasendruck entsprechend der Genese der Reizblase sowohl hypo- als auch normo- oder hyperton sein kann. Man unterscheidet dabei zwischen dem vesikalen Typ mit krampfartigen Schmerzen in der Blasengegend, die aber mit dem Beginn der Miktion verschwinden, und dem urethralen Typ mit stechenden oder brennenden Schmerzen in der Harnröhre, die unabhängig von der Miktion bestehen (788, 787).

Hauptsymptom ist die Pollakisurie, die bei der neurohormonalen Reizblase (Östrogendefizit) jedoch nachts durch die Bettwärme verschwindet. Bei einer echten (bakteriellen) Zystitis, die selbstverständlich ausgeschlossen werden muß, besteht die Pollakisurie Tag und Nacht. Die häufigen Miktionen werden von einem imperativen und schmerzhaften Harndrang eingeleitet. Gleichzeitig besteht ein Dauerschmerz beim Harnlassen sowie ziehende Schmerzen hinter der Symphyse. In schweren Fällen kommt es zu sehr schmerzhaften Blasentenesmen (134). Der maximale Harndrang, der normalerweise bei einer Blasenfüllung von 300 bis 400 ml eintritt, ist bereits bei 100 bis 300 ml gegeben (s. Abb. **53**). Ursache der Reizblase ist meist ein Östrogenmangel mit den entsprechenden atrophischen Veränderungen der Blase und Urethra.

Zu den organischen Ursachen der Reizblase zählen Lageanomalien von Nachbarorganen der unteren Harnwege (Uterus, Vagina, Rektum), perivesikale Adhäsionen sowie Tumoren. Wenn die Reizblase mit der Symptomatik des Urethralsyndroms verbunden ist, sind häufig chronische abakterielle (Urethritis atrophicans) oder bakterielle Entzündungen von Blase und Urethra, aber auch der Vagina (oft von Fluor begleitet) beteiligt (788). Eine organisch bedingte Reizblase verursacht Tag und Nacht eine Pollakisurie.

Wenn keine organische Ursache feststellbar ist, sollte auf jeden Fall eine neurogene Ursache ausgeschlossen werden. Hierzu zählen Hirn- und Rückenmarkserkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Diskushernie) (788).

In der Postmenopause handelt es sich aber in den meisten Fällen um eine neurohormonale Ursache. Da Psyche, Neurovegetativum und Endokrinium eng miteinander verknüpft sind, macht sich der Östrogenmangel häufig in einer psychovegetativen Dysregulation mit pathologischen Manifestationen im psychischen, neurovegetativen und hormonalen Bereich bemerkbar (788). Ein wichtiger Hinweis auf eine solche Störung ist das Vorhandensein von intensiven Miktionsbeschwerden (Pollakisurie, imperativer Harndrang), die nur tagsüber auftreten und während der Nachtruhe verschwinden. Eine psychovegetative Dysregulation beruht meistens auf einer entsprechenden Veranlagung und Konstitution in Verbindung mit einer Überforderung der psychischen und körperlichen Leistungsfähigkeit. Die unmittelbare Folge einer Störung des psychophysischen Regulationssystems *ist eine Senkung der allgemeinen Reizschwelle.* Dadurch können schon physiologische Schwankungen des Füllungszustands der Blase oder unterschwellige Reize aufgrund der gesteigerten Erregbarkeit des Detrusors zu einer Kontraktion führen (788).

Von psychogener Reizblase kann man nur sprechen, wenn eine Pollakisurie nur anfallsweise bei emotionaler Erregung oder stets bei einer bestimmten Konfliktsituation auftritt (788). Häufig sind subtile Beziehungsstörungen die Ursache; Enttäuschung und gestörte Hingabebereitschaft manifestieren sich in Miktionsstörungen. Nicht selten werden diese von Migräne und ähnlichen Spannungssymptomen begleitet.

Die Therapie der Reizblase richtet sich nach der Ursache. Bei organischen Ursachen muß selbstverständlich das Grundleiden behandelt werden. Bei einer psychovegetativen bzw. neurohormonalen Reizblase ist ein individuelles Vorgehen angezeigt, welches die Kenntnis der psychischen und hormonalen Situation erfordert. In der Postmenopause ist eine Östrogentherapie das Mittel der Wahl; sie verbessert meist die psychovegetative Reaktionslage und beeinflußt auch die begleitenden Erschöpfungszustände positiv. Die allgemeine Reizschwelle wird angehoben. Darüber hinaus spielen roborierende Maßnahmen (Arbeits- und Erholungszeit, Kur, Milieuwechsel, Massagen) sowie die Behandlung von Schlafstörungen bei der Beseitigung der meist vorhandenen Erschöpfungszustände eine wichtige Rolle (788).

Bei einer massiven Hyperreflexie des Detrusors kann z. B. Librium verschrieben werden. Eventuell ist auch eine Behandlung mit einem Psychopharmakon kombiniert mit einem neurotropen Spasmolytikum notwendig.

Kombination von Streß- und Urge-Inkontinenz

Eine pathologisch erhöhte Kontraktionsbereitschaft des Detrusors mit aktiver Inkontinenz bei gleichzeitigem Vorliegen einer Streßinkontinenz bezeichnet man als instabile Blase.

Ursache ist meist ein Östrogenmangel, der zu einer neurohormonalen Reizblase mit Urge-Inkontinenz und gleichzeitig wegen der atrophischen Veränderungen der unteren Harnwege zu einer Streßinkontinenz führt. Die Blasenkapazität ist vermindert und der Blasentonus erhöht. Es muß aber sichergestellt sein, daß keine bakterielle Zystitis die Ursache ist (345).

Detrusordyssynergie

Von der Streßinkontinenz bzw. der instabilen Blase ist die Detrusordyssynergie mit unkontrollierbarem Harnabgang zu unterscheiden. Blasenkapazität und -tonus sind meist normal. Der Harnabgang wird durch verzögerte autonome Detrusorkontraktionen ausgelöst, und es kommt zu einer Erschlaffung des distalen Urethralverschlusses. Die Ursachen sind unbekannt; neurogene Störungen liegen nur bei der Hälfte der Fälle vor (134, 345).

Die Detrusordyssynergie wird leicht mit einer Streßinkontinenz verwechselt. Im Gegensatz zu letzterer ist aber bei der Detrusordyssynergie der Urinabgang (z. B. nach Husten oder auch schon im Liegen, wenn das Blasenvolumen kritisch ist) deutlich verzögert.

Eine richtige Diagnose ist sehr wichtig, da Operationen den Zustand meist verschlimmern. Die eindeutige Differenzierung von der Streßinkontinenz ist nur durch urodynamische Messungen möglich (345). Gelegentlich kann es sich auch um eine psychogene Inkontinenz handeln. Parasympatholytika beeinflussen die Detrusorkontraktionen oft günstig (134).

Neurogene Inkontinenz

Entsprechend der unterschiedlichen Lokalisation der Schädigung des Nervensystems unterscheidet man vier Typen von neuronalen Blasenstörungen, die zum *aktiven Inkontinenztyp* zählen. Bei der *autonomen Blase*, bei der zuerst atonische, dann hypertone Zustände mit reduziertem Blasenvolumen auftreten, ist entweder das Sakralmark oder die periphere Blaseninnervation betroffen. Bei der *Reflexblase* (imperativer Harndrang mit überstürzter Entleerung der Blase) handelt es sich um eine sekundäre Verselbständigung des spinalen Blasenzentrums im Sakralmark. Bei der *atonischen Blase* mit Urinretention ohne Völlegefühl ist die sensorische Innervation unterbrochen, so daß es zur totalen Inkontinenz mit kontinuierlichem Harnträufeln kommt (Überlaufinkontinenz). Bei der *ungehemmten Blase* ruft eine unzureichende zerebrale Regulation der motorischen Blaseninnervation unkontrollierte Blasenentleerungen hervor (134).

Ursachen können Traumata der Wirbelsäule, der Bandscheiben, zerebrale Erkrankungen, tumoröse Erkrankungen des Rückenmarks, toxische (Diabetes, Porphyrie, Botulismus, Perniziosa), degenerative (Multiple Sklerose), vaskuläre (Rückenmarksgefäße) oder pharmakologische Neuropathien sowie Entzündungen (Myelitis, Neuritis, Herpes zoster) sein.

Bei Verdacht auf eine neurogene Inkontinenz empfiehlt sich die Abklärung durch einen Neurologen und Urologen (134).

Überlaufinkontinenz

Die *Überlaufinkontinenz* gehört zu den Inkontinenzformen, die bei der älteren Frau relativ häufig auftreten. Sie kann funktionell (als Ergebnis einer Dyskoordination des Harnlassens) oder anatomisch bedingt sein. In beiden Fällen führen hohe Restharnmengen und eine übervolle Blase zu einem gesteigerten intravesikalen Druck, wobei die Blasenwand überdehnt ist. Es kommt zur Blasendekompensation. Detrusorkontraktionen sind

dabei nicht beteiligt. Bei älteren Frauen liegt oft ein Verlust des elastischen Stützgewebes vor (177).

Da ältere Frauen bei der Behandlung mit Medikamenten deren Nebenwirkungen stärker ausgesetzt sein können als jüngere, muß bei Vorliegen einer Überlaufinkontinenz, bei geringem Harnfluß oder erhöhtem Resturin sorgfältig darauf geachtet werden, daß das Medikament *keine anticholinergen Eigenschaften hat.*

So besitzen z. B. Dopamin, Imipramin und Phenergan starke sekundäre, anticholinerge Wirkungen, die bei entsprechend disponierten Frauen zu einem Harnstau führen können (177).

Psychogene Inkontinenz

Eine psychogene Inkontinenz kann vorliegen, wenn während des Schlafs oder ohne besondere Veranlassung auch tagsüber Harnabgang erfolgt. Sie kann dann aber erst angenommen werden, wenn zuvor eine neurogene Ursache ausgeschlossen werden konnte (134). Psychometrische Daten können im Zusammenhang mit der Diagnose einer psychogenen Inkontinenz für die Anamnese hilfreich sein. Bei Husten, Niesen oder Gehen ist die Häufigkeit eines Urinabgangs bei postmenopausalen Frauen erhöht, wenn neurotische Tendenzen vorliegen oder die Frauen besonders ängstlich sind (965). Emotional labile Frauen haben bei einer seelischen Belastung dreimal so häufig einen Urinabgang als emotional stabile Frauen. Emotionale Spannungen können beispielsweise beim Wechsel des Wohnortes oder Umzugs in ein Altersheim dazu führen, daß die Kontrolle über die Blase völlig verlorengeht. Eine Behandlung mit Tranquilizern ist in solchen Fällen fehl am Platze, da sie das Leiden eher verschlimmern.

Bei einem niedrigen Intelligenzgrad ist eine ungenügende Blasenentleerung häufiger. Hier kann die Empfehlung des Arztes, durch aktives Bauchpressen die Miktion zu unterstützen, helfen.

Bei postmenopausalen Frauen mit depressiven Verstimmungen findet man häufiger Schmerzen und Brennen bei der Miktion. Da für letztere Symptome der Östrogenmangel verantwortlich sein dürfte, könnte man auch eine psychogene Wirkung des Östrogenabfalls annehmen. Depressive Frauen weisen eine reduzierte Schmerz- und Frustrationstoleranz auf. Eine Östrogenbehandlung vermindert die Zahl der Frauen mit depressiven Verstimmungen um zwei Drittel und stabilisiert emotional labile Frauen. Gleichzeitig geht auch das Brennen bei der Miktion zurück (965), wahrscheinlich eine Folge der Östrogenwirkung auf das Urethralepithel.

Allerdings sollte bei Verdacht auf eine schwere psychogene Inkontinenz ein Psychiater eingeschaltet werden. In manchen Fällen können Parasympatholytika eine Besserung bringen (134).

Therapie

Als nichtoperative Behandlung der verschiedenen Inkontinenzformen kommt in erster Linie die *Östrogensubstitution* – entweder oral oder lokal appliziert – in Frage. Sie bewirkt eine Proliferation der Mukosa der Urethra und des Blasentrigonums bis zur Superfizial-

schicht (mit hohem Glycogengehalt). Die Wassereinlagerung in die Faserzwischenräume wird gefördert und damit die Turgeszenz des Bindegewebes vermehrt. Die Elastizität der Urethra und der Tonus der glatten und quergestreiften Muskulatur nehmen zu und bewirken einen Anstieg des Druckprofils. Darüber hinaus erhöhen die Östrogene die Vaskularisierung des kavernösen Gewebes der Urethra und vergrößern den Gefäßdurchmesser. Dadurch bleibt das Gewebe erektil, kann die Urethra dicht verschließen und trägt zur Erhöhung des Urethraldruckes bei. Da die Symptome überwiegend in den ersten Jahren nach der Menopause in Erscheinung treten, sollte mit einer Östrogentherapie so schnell wie möglich begonnen werden, *bevor altersabhängige Fibrosierungen den Zustand festschreiben* (396).

Deshalb wird bei postmenopausalen Frauen eine Östrogengabe zur Prophylaxe und zur Therapie von Erkrankungen des Harntraktes empfohlen. Allerdings führt dabei nur eine *Dauertherapie* zu anhaltendem Erfolg; wird nämlich die Behandlung nach einigen Monaten abgesetzt, so stellt sich das Problem meist nach einiger Zeit wieder ein. Manchmal genügen aber 2- bis 3monatige Therapieperioden in regelmäßigen Abständen (363). Entscheidet man sich aber für eine Dauertherapie, so läßt sich oft nach einiger Zeit die Dosis reduzieren.

Im Gegensatz zur akuten Zystitis reagieren eine von atrophischen Veränderungen ausgehende Zystitis und Urethritis sowie eine Colpitis atrophicans recht gut auf eine Östrogentherapie. So konnte bei postmenopausalen Frauen mit schwerer rezidivierender Zystitis bei gleichzeitiger Besiedlung der Vagina mit Enterobakterien und einem pH-Wert über 5,2 durch eine akute Antibiotikabehandlung kombiniert mit vaginaler Applikation von konjugierten Östrogenen (0,3 mg/1 g Creme) die Zystitis geheilt und die vaginale Flora bzw. der pH-Wert normalisiert werden. Diese Dosis wurde in der ersten Woche täglich, in der zweiten alle 2 Tage und in den folgenden Wochen nur alle 3 Tage gegeben. Bei allen Patientinnen war zuvor eine konventionelle Therapie ohne Östrogene fehlgeschlagen (686).

Auch ein Ektropion der Urethra spricht auf eine Östrogenbehandlung meist gut an (735). Soweit das Urethralsyndrom von einer atrophischen Urethritis ausgeht, ist eine Östrogentherapie recht wirksam (363).

Mit einer 3- bis 6monatigen Östrogentherapie (täglich 0,625 mg konjugierte Östrogene) kann bei einer Miktionsstörung, die auf einer Urethritis atrophicans beruht und noch nicht länger als ein halbes Jahr besteht, ein zufriedenstellender Erfolg erzielt werden. Besteht sie allerdings länger als ein Jahr, dann muß nach einer ersten Östrogentherapie eine Dilatation der Urethra vorgenommen werden, bevor die Behandlung fortgesetzt wird (858).

Insgesamt sprechen etwa 70 % der Patientinnen mehr oder weniger gut auf eine Östrogensubstitution an. Wenn dies der Fall ist, so tritt die Besserung bereits nach einer einwöchigen Behandlung ein. Auch nach Absetzen hält der Effekt noch eine gewisse Zeit an. Bei älteren Frauen kann eine Nykturie manchmal durch eine Behandlung mit Emeproniumbromid gebessert werden. Dabei sind die während einer zweiwöchigen Therapie auftretenden Nebenwirkungen unbedeutend (107).

Da bei der Urge-Inkontinenz ein Östrogenmangel häufig von erheblicher ätiologischer Bedeutung ist, läßt sich die Miktionsfrequenz unter einer Östrogentherapie deutlich reduzieren, Harndrang und Inkontinenz werden merkbar gebessert. Vermutlich hängt

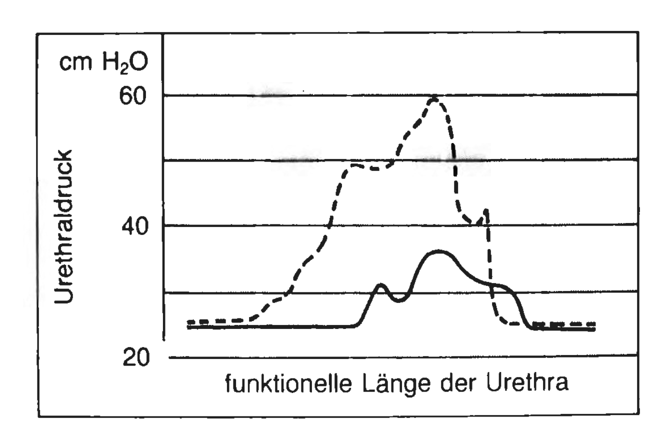


Abb. **54** Urethrales Druckprofil einer postmenopausalen Frau vor (durchgehende Linie) und nach der Behandlung (unterbrochene Linie) mit Östrogenen (177, 255).

dies mit der Wirkung der Östrogene auf die Mukosa von Urethra, Trigonum und Vagina zusammen (954, 721). Dabei ist nicht nur die Dauer der Behandlung, sondern auch die Dosis der Östrogene von Bedeutung. Häufig erzielt man bereits mit der oralen Gabe von 2 mg Östriol täglich oder durch intravaginale Applikation östrogenhaltiger Cremes einen guten Erfolg (396, 255). Normalerweise ist eine tägliche Dosis von 1 bis 2 mg Östradiol bzw. Östradiolacetat oder 0,625 bis 1,25 mg konjugierter Östrogene völlig ausreichend.

Dagegen läßt sich durch eine Therapie mit Gestagenen keinerlei Besserung erzielen (782).

Wenn sich unter einer Östrogentherapie der Urethraltonus und damit der Blasenverschluß verbessert, können sogar leichtere Fälle von Streßinkontinenz bzw. Reizblase geheilt oder zumindest gebessert werden. Nach einer 2- bis 4monatigen Östrogentherapie (z. B. 2 mg Östriol täglich) kommt es bei 95 % der Patientinnen zu einem deutlichen Anstieg des urethralen Druckprofils (177, 255, 858, 954, 255, 789, 787, 735) (Abb. **54**).

Außer bei leichten Fällen läßt sich bei Streßinkontinenz, insbesondere in Verbindung mit Deszensus vaginae et uteri (bzw. mit Urethrozele), eine Operation nicht vermeiden. Die Indikation sollte individuell gestellt werden, denn bei älteren Patientinnen können Miktionsstörungen gerade nach einer Operation auftreten. Das Ausmaß der Korrektur des anatomischen Defektes muß auf die Aktivität der Patientin abgestimmt sein. Im Gegensatz zu einer 40jährigen Frau, die z. B. intensiv Sport betreibt, benötigt eine zurückgezogen lebende 68 Jahre alte Patientin eine vergleichsweise geringe Aufrichtung des Blasenhalses, um den gleichen Effekt zu erzielen. Wenn sich aber nach einer Operation eine Beeinträchtigung des Harnabflusses mit Symptomen wie Pollakisurie, Nykturie, Harndrang und Harnträufeln ergibt, kann eine Dilatation der Urethra oder eine innere Urethrotomie in vielen Fällen eine Besserung bringen.

Eine operative Behandlung kann aber auf Dauer nur Erfolg haben, wenn begleitende Maßnahmen durchgeführt werden (Rezidivprophylaxe, Gewichtsreduktion, Beckenbodengymnastik, Bekämpfung einer Bronchitis bei Raucherinnen). Beispielsweise befreit eine richtige zeitliche Abstimmung der Harnentleerung, z. B. im Abstand von 2 Stunden, etwa 80 % der Patientinnen mit Streßinkontinenz von ihren Beschwerden. Häufig ist nämlich die gewohnheitsmäßige Unterdrückung oder Verzögerung der Miktion – aus ganz banalen Gründen – die Ursache der Inkontinenz. Solche Patientinnen haben eine vergrößerte Blasenkapazität (314).

Da in der Postmenopause oft ein Östrogenmangel an der Entstehung der Streßinkonti-

nenz beteiligt ist, sollten Östrogene nicht nur zur Operationsvorbereitung, sondern auch nach einer Kolporrhaphie o. ä. gegeben werden (255). Die günstige Wirkung einer solchen Substitution zeigt sich schon darin, daß auch ohne Operation eine Östrogentherapie oft schon nach wenigen Wochen eine subjektive Besserung bringt. In den meisten Fällen wird der Schweregrad der Inkontinenz gebessert, auch wenn eine Kontinenz nicht erreicht wird (396, 782, 255). Durch die Östrogenbehandlung lassen sich sowohl die Miktionsfrequenz als auch eine Nykturie günstig beeinflussen, wobei Alter sowie Dauer der Beschwerden ohne Bedeutung sind (396).

Urodynamische Untersuchungen ergaben, daß es unter der Östrogentherapie zu keinen signifikanten Veränderungen des Ruhedruckprofils der Urethra kommt (396, 954). Dagegen nehmen der maximale Urethraverschlußdruck unter Streßbedingungen, die Drucktransmission im mittleren Urethralbereich und die funktionelle Urethralänge (d. h. der Bereich der Urethra, in dem der intraurethrale Druck den intravesikalen Druck übersteigt) zu (396, 782). Es kommt aber nie zu einer vollständigen Kontinenz des Sphinkters (255). Die subjektive Beurteilung des Therapieerfolgs durch die Patientin korreliert zwar mit der Verbesserung der Drucktransmission, nicht aber mit den Verbesserungen des urethralen Druckprofils (782). In manchen Fällen wurde sogar keine subjektive Besserung angegeben, obwohl der objektive Parameter (Druckprofil) deutlich verbessert war. Der intravesikale Druck änderte sich dagegen unter der Östrogentherapie nicht.

Die günstige Beurteilung einer Östrogentherapie durch die Patientin könnte auch darauf beruhen, daß die Östrogene eine Proliferation der Vaginalmukosa bewirken, wodurch diese ihre Empfindlichkeit gegenüber Urin verliert und das Gefühl des Harnbrennens aufhört. Die verbesserte Transmission des Drucks könnte auf einer besseren Funktion der Beckenbodenmuskulatur und des paraurethralen Bindegewebes, sowie auf einer günstigen Beeinflussung der Blutversorgung der Urethra und des Tonus der glatten Urethramuskulatur beruhen (396, 782, 421).

Von weitaus größerer Bedeutung ist eine Östrogenbehandlung, wenn die Streßinkontinenz mit einer Urge-Inkontinenz kombiniert ist. In solchen Fällen hat eine alleinige chirurgische Behandlung meist nicht den gewünschten Erfolg, so daß sich die vorherige Therapie der Urge-Inkontinenz mit Östrogenen als erforderlich erweist, die postoperativ fortgesetzt werden sollte.

Nicht selten treten Streßinkontinenz und Reizblase gemeinsam auf, wobei oft kein Deszensus vorliegt. Da in diesen Fällen der Östrogenmangel eine entscheidende Rolle spielt, sollte die Reizblase mit Östrogenen behandelt werden, bevor eine chirurgische Korrektur durchgeführt wird. Liegt der Reizblase jedoch eine Infektion zugrunde, so kann sie nur durch eine adäquate Langzeittherapie gebessert werden (787). Wenn psychische Probleme einer Reizblase zugrunde liegen, ist die Behandlung schwierig und erfordert die Hinzuziehung eines Psychiaters.

Die Haut und andere Organe

Haut

Die *atrophischen Veränderungen nach der Menopause* beschränken sich nicht auf das Endometrium und den Urogenitaltrakt, sondern betreffen auch den *gesamten Hautbereich sowie die Mundschleimhaut und die Konjunktiva.*

Mit dem Abfall des Östrogenspiegels verliert die Haut an Frische und Elastizität; Turgor und Wasserretention nehmen ab. Die Haut erscheint dünn, welk und trocken, und es kommt zu einer verstärkten Faltenbildung.

Ursache ist die Verringerung der mitotischen Aktivität im Stratum germinativum, so daß die Epidermis dünner wird und die Hautdicke abnimmt. Auch das subkutane Bindegewebe erfährt degenerative Veränderungen, und das subkutane Fett geht allmählich verloren.

Der *Kollagengehalt* des weiblichen Organismus, der von Beginn an niedriger ist als der des Mannes, nimmt mit dem Alter linear um etwa 1 % jährlich ab (837). Allerdings bleibt bei der Frau die Hautdicke bis etwa zum 50. Lebensjahr relativ konstant, um danach – vermutlich eine Folge des Östrogenmangels – steil abzufallen (105) (Abb. **55**). Verstärkt wird der Kollagenverlust durch einen Diabetes mellitus (816).

Eigentlich beginnt das Altern der Haut schon mit etwa 30 Jahren durch Veränderungen des Bindegewebes im Gesicht, am Hals und Handrücken. Dabei sind aber zunächst mehr die elastischen Fasern und weniger das Kollagen betroffen (488). Erst die in der Prä- und Perimenopause immer deutlicher werdenden Veränderungen hängen eng mit der Abnahme des Kollagengehalts zusammen. Mit zunehmendem Alter entwirren sich die Kollagenbündel und liegen parallel zur Hautoberfläche, so daß Spannung und Elastizität

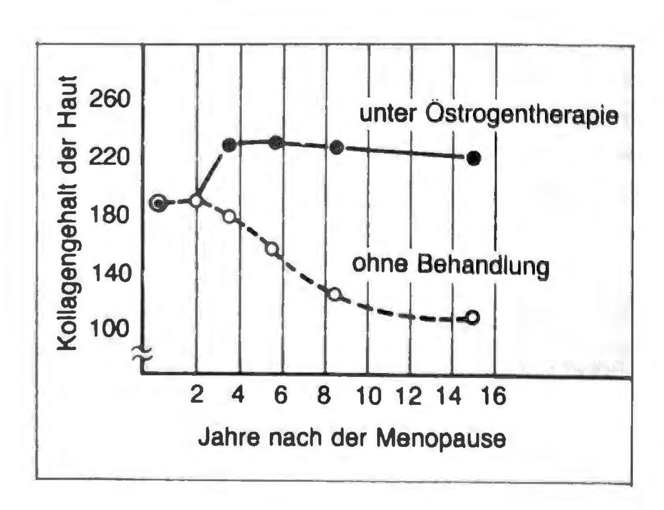


Abb. **55** Zunahme des Kollagengehalts der Oberschenkelhaut unter der Behandlung mit Implantaten von 50 mg Östradiol und 100 mg Testosteron (105).

der Haut verlorengehen. Die Haut wird immer dünner und durchsichtiger. Die Mitoserate sinkt immer mehr ab, die Lebensspanne der Epidermalzellen geht von 100 Tagen (bei jungen Menschen) auf 46 Tage beim alten Menschen zurück (488). Die Pigmentierung nimmt zu (Altersflecken), die Gesichtshaut ist nicht mehr so gut vaskularisiert und wirkt blaß. Der zunehmende Rückgang des subkutanen Fetts verstärkt die Bildung von Runzeln (941). Im Alter nimmt die Aktivität der Talg- und Schweißdrüsen ab, während die darüber liegende Epidermis atrophisch und dünn wird. Dadurch wird die Haut empfindlicher gegenüber Temperatur, Feuchtigkeit und Verletzungen; der pH-Wert nimmt ab und die Alkali- und Säureresistenz der Epidermis gehen zurück (488).

Östrogentherapie

Die nach der Menopause oder nach einer Ovarektomie als Folge eines Östrogenmangels auftretenden Veränderungen der Haut können durch eine geeignete Östrogensubstitution verhindert oder verringert bzw. verbessert werden. Dies erscheint plausibel, da man in den *Fibroblasten* und Basalzellen der Haut *Östrogen- und Androgenrezeptoren* nachgewiesen hat.

Bei der therapeutischen Anwendung von Östrogenen ist darauf zu achten, daß die Dosis nicht zu hoch gewählt wird, denn der Östrogeneffekt auf die Epidermis dürfte dosisabhängig schwanken. *Im Gegensatz zu niedrigen Dosen scheinen hohe Östrogendosen die Mitosen nicht zu fördern,* sondern zu hemmen und die Dicke der Epidermis zu vermindern. So wurde beobachtet, daß eine langfristige lokale Östrogenbehandlung der Haut zu einer Atrophie der Epidermis führt (321).

Dagegen *erhöht eine relativ niedrige Östrogensubstitution* den Kollagengehalt und die Dicke der Haut. So führt die Behandlung mit täglich 2 mg Östriolsuccinat per os über mehrere Jahre zu einer Zunahme der Hautdicke um 50 % (728). Die Substitution mit 2 mg Östradiolvalerat erhöht die Hautdicke um 20 % und bei zusätzlicher zyklischer Gabe von 0,5 mg Norgestrel um 30 % (728). Demnach hat das *schwächste* Östrogenpräparat den *besten* Effekt auf die Haut. Dabei steigt der Kollagengehalt der Bauchdecke stärker an als der der Oberschenkelhaut.

Die Therapie mit einem Implantat von 50 mg Östradiol + 100 mg Testosteron bei zyklischer zusätzlicher Gabe von 5 mg Norethisteron erhöht bei postmenopausalen Frauen den Hydroxyprolingehalt und den Kollagengehalt der Haut um nahezu 50 % (104), bzw. verhindert die Abnahme des Kollagengehalts und der Dicke der Haut, die nach der Menopause stark in Erscheinung tritt (105) (Abb. **55**). Dabei dürfte dem Östrogen die größere Bedeutung zukommen, wenn auch Testosteron für den Kollagengehalt wichtig sein kann. Denn die Sekretion der endogenen Androgene verändert sich nach der Menopause nicht, so daß der Östrogenmangel die Ursache des verstärkten Kollagenverlustes sein dürfte (104).

Demnach geht der günstige Effekt der Östrogene auf die Haut, der sich u. a. in einem Verschwinden von Falten bemerkbar macht (z. B. nach Anwendung östrogenhaltiger Salben) nicht nur auf eine gesteigerte Wassereinlagerung, sondern auf eine tatsächliche Zunahme des Kollagengehalts zurück. Die Epidermis wird dicker, während das Fettgewebe dabei nicht beeinflußt zu werden scheint.

Insgesamt *erhöhen die Östrogene die Proteinsynthese in der Haut,* insbesondere die der

Hyaluronsäure, so daß es zu einer Zunahme der Mukopolysaccharide und des extrazellulären dermalen Wassergehalts kommt. Dadurch wird die weitere Austrocknung der Haut verhindert oder rückgängig gemacht, der Hautturgor wird erhalten. Durch Erweiterung und Vermehrung der Kapillargefäße wird unter einer Östrogentherapie die periphere Durchblutung gesteigert; die Talgdrüsensekretion wird gehemmt und damit Akne und Seborrhoe positiv beeinflußt. Auch die Aktivität der Pigmentzellen und die Haut der Brustwarzen stehen unter dem Einfluß der Östrogene.

Fingernägel

Es scheint ein Zusammenhang zwischen der Osteoporose und dem Wachstum der Nägel zu bestehen. Die Behandlung mit Calcium und Vitamin D verstärkt die Dicke der Fingernägel und ihr Wachstum (110).

Haare

Nach der Menopause verändert sich auch das Wachstum der Haare; Scham- und Achselhaar, gelegentlich auch das Kopfhaar, werden dünner, auch wenn dies subjektiv nicht so empfunden wird (919). Nach dem Ausfall der Östrogene wird die Wirkung der Androgene vorherrschend; das Fehlen der antagonistischen Wirkung der Östrogene kann zu androgenetischen Erscheinungen führen, insbesondere bei älteren Frauen. Oberlippen- und Kinnhaare wachsen, die Augenbrauen werden buschig, an der Nase und am Ohr werden Haare sichtbar. Auch die Fingernägel wachsen langsamer, werden dicker und bekommen eine gelblichere Farbe.

Ein hemmender Einfluß der Östrogentherapie auf das Haarwachstum konnte bisher nicht nachgewiesen werden (919, 215).

Wenn aber postmenopausalen Frauen östrogenhaltige Haarwasser wegen einer androgenetischen Alopezie verordnet werden, so sollte daran gedacht werden, *daß die Östrogene perkutan gut absorbiert werden und systemische Wirkungen auslösen können.* Beispielsweise kam es bei älteren Frauen während der langfristigen Anwendung eines Haarwassers, das 50 mg Östradiol pro 100 g enthielt (Crinohermal fem), zur Proliferation des Endometriums, zu uterinen Blutungen, zu Spannungsgefühlen in den Mammae und zu deutlichen Östrogeneffekten im Vaginalepithel (596, 244). Im Serum wurden Werte von 100 pg/ml Östradiol und mehr gefunden (wie bei ovulierenden Frauen), und die Gonadotropinspiegel waren weitgehend supprimiert (FSH 20 mE/ml, LH 12 mE/ml). Wenn bei einer gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchung auffällige Östrogeneffekte am Portio- und Vaginalepithel nachweisbar sind, *sollte an solche unkonventionellen externen Östrogenquellen gedacht werden.*

Bei Verwendung östrogenhaltiger Kosmetika kann es aufgrund perkutaner Absorption höherer Östrogenmengen sogar zur Hyperplasie des Endometriums kommen (315).

Mundschleimhaut

Es ist bekannt, daß es nach einer Ovarektomie zu Veränderungen in der Mundschleimhaut kommt. Das Gefühl einer *Trockenheit der Mundschleimhaut* kann als typisches klimakterisches Symptom betrachtet werden, obwohl man auch eine Störung innerhalb des autonomen Nervensystems als Ursache vermutet hat.

Bestimmte Veränderungen der Mund- und Nasenschleimhaut kann man dem Östrogenmangel zuschreiben, wenn sie kurz nach der Menopause auftreten und unter einer Östrogentherapie wieder verschwinden. Dafür spricht, daß sich 90% aller Patientinnen, die mit ihren Zahnprothesen Schwierigkeiten haben, in der Postmenopause befinden, und daß eine Östrogenbehandlung deutliche Besserung bringen kann. Da bei einer Osteoporose auch der Kiefer betroffen ist und den Sitz des Zahnersatzes negativ beeinflussen kann, kann eine Östrogensubstitution eine günstige Auswirkung haben.

Stimme

Der Verlust der antiandrogenen Wirkung der Östrogene kann sich auch bei der Stimme bemerkbar machen. Normalerweise wird aber die Abnahme des oberen Registers und die Veränderung der Klangfarbe von den Frauen gar nicht bemerkt. Es dürfte aber für Sängerinnen von großer Bedeutung sein, von denen viele in der Zeit um die Menopause ihre Karriere beenden müssen.

Augen

Eine Keratoconjunctivitis sicca manifestiert sich besonders häufig nach der Menopause. Die ansonsten nur schwer zu behandelnde Störung spricht gut auf Östrogene an; so kann sie bei zwei Drittel der Patientinnen durch eine Östriolbehandlung geheilt werden. Auch Probleme mit Kontaktlinsen – wenn sie bis zur Menopause gut vertragen wurden – können einem Östrogenmangel zugeschrieben werden, der zu einer Atrophie der Kornea, Konjunktiva und einer Unterfunktion der Tränendrüsen führen kann.

Internistische Faktoren und Erkrankungen

Gesundheitszustand

Mit zunehmendem Alter läßt allmählich die Integrität des neuromuskulären Systems nach. Veränderungen der sensorischen und autonomen Ganglien, die im Alter von etwa 50 Jahren beginnen, führen dazu, daß die abdominal-kutanen Reflexe immer träger werden, die Reaktionszeit der Pupille länger wird und die Geruchs-, Geschmacks- und Hörfähigkeit sowie andere Sensationen zurückgehen. Die Funktionsfähigkeit des gesamten sympathischen, parasympathischen und somatischen Nervensystems wird eingeschränkt (884).

In der Muskulatur findet man eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes (445). Dazu kommt, daß durch den Östrogenmangel die Elastizität des Bindegewebes abnimmt und die Zellerneuerung immer langsamer wird. Auch die Durchblutung der glatten und quergestreiften Muskulatur geht zurück.

Dementsprechend läßt die *allgemeine Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit nach.* Neben den bekannten Östrogenmangelerscheinungen, insbesondere der Osteoporose, dem klimakterischen Syndrom und den atrophischen Veränderungen, kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Todesfälle wegen koronarer Herzerkrankungen. Auch die Sterberate aufgrund von Tuberkulose und von Suiziden nimmt in der Postmenopause zu (884).

Durch einseitige oder Unterernährung kann es zu Mangelerscheinungen kommen, die nicht nur den Gesundheitszustand sondern auch den Östrogenspiegel und -metabolismus beeinflussen können. Beispielsweise ist bei Vegetarierinnen der Östron- und Östradiolspiegel nach der Menopause um 20 bis 40 % niedriger als bei Frauen mit gemischter Kost (318).

Dies beruht darauf, daß bei vegetarischer Ernährung die bakterielle Glukuronidaseaktivität im Intestinum herabgesetzt ist, so daß die Spaltung und Reabsorption der Östrogenkonjugate verringert und ihre Ausscheidung erhöht ist (318).

Östrogentherapie: Der Altersprozeß kann durch eine Östrogenbehandlung nicht aufgehalten werden. Doch bewirkt sie eine Besserung des allgemeinen Wohlbefindens und einen deutlichen *Rückgang der Morbidität und Mortalität.* In einer amerikanischen Untersuchung wurde nachgewiesen, daß die Mortalität bei unbehandelten postmenopausalen Frauen beinahe dreimal so hoch ist wie bei Frauen, die Östrogene einnehmen (123). Eine langfristige Östrogensubstitution reduziert signifikant die Häufigkeit von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie das Auftreten von Hochdruck, Osteoporose und Frakturen (360). Es kommt auch seltener zu einer Neuerkrankung an Diabetes. Keinerlei Einfluß hat eine Substitutionstherapie mit natürlichen Östrogenen

auf die Inzidenz verschiedener gastrointestinaler (z. B. Gallenblasenerkrankungen, Ulkus, Kolitis, Divertikulitis), endokriner (Hyper- und Hypothyreoidismus, Hyperparathyreoidismus, Hypophysentumoren) und thromboembolischer Erkrankungen. Auch die Häufigkeit neu auftretender Leiomyome, Adnexitiden, Nierensteine, einer Endometriose, Streßinkontinenz, Zystitis und Pyelitis wird durch eine Östrogenbehandlung nicht verändert (360).

Wenn es zu einem günstigen Effekt der Östrogene auf die Psyche kommt, so äußert sich dieser in einer ausgeprägten emotionalen Stabilisierung, einer Verringerung depressiver Verstimmungen und von Angstzuständen sowie in einer Reduzierung der psychovegetativen Störungen. Psychiatrische, urologische, thromboembolische und endokrine Erkrankungen sowie Diabetes mellitus werden von einer Östrogentherapie nicht signifikant beeinflußt.

Bisher gibt es keine Berichte über gesicherte immunologische Nebenwirkungen einer Substitutionstherapie, auch wenn experimentell ein immunsuppressiver Effekt der Östrogene nachweisbar ist (386). Bei rheumatischen Erkrankungen scheinen Östrogene eine günstige Wirkung zu haben. Da Östrogene die Wundheilung beschleunigen und einen gewissen entzündungshemmenden Effekt haben, können sie zur Vor- und Nachbehandlung gynäkologischer Operationen eingesetzt werden. Sie lockern das Gewebe auf, so daß der Operationsverlauf selbst günstig beeinflußt wird. Zu den positiven Aspekten einer Östrogenbehandlung zählt die Beobachtung, daß Frauen, die Östrogene erhalten, weniger andere Medikamente einnehmen; dies betrifft vor allem die Schilddrüsenhormone (360). Darüber hinaus erfahren die Frauen während der Substitutionstherapie eine bessere ärztliche Betreuung und Überwachung, so daß ihnen die Vorteile der Früherkennung und -behandlung zuteil werden. Auch dieser Umstand spricht dafür, daß der Nutzen einer Östrogentherapie deren mögliche Nachteile und Risiken weit überwiegt.

Körpergewicht – Adipositas

Wie bei jüngeren Frauen stellt die *Adipositas* auch bei Frauen in der Postmenopause ein gesundheitliches Risiko dar, da es dabei zu einer Reihe von endokrinologischen Veränderungen kommt.

Endokrinologische Veränderungen

Bei adipösen Frauen ist im allgemeinen die *Aktivität der Nebennierenrinde* erhöht, d. h. die Produktion des Cortisols und der adrenalen Androgene (DHEA, DHEA-S, Androstendion, Androstendiol, Testosteron) ist gesteigert (876, 260), wobei es sehr große individuelle Unterschiede gibt (453). Da aber gleichzeitig die Metabolisierung der Steroide erhöht ist, findet man im Serumspiegel des Cortisols und der Androgene oft keine großen Veränderungen.

Die häufig widersprüchlichen Berichte über den Einfluß der Adipositas auf die Serumkonzentration der Androgene und Östrogene lassen sich dadurch erklären, daß im Grunde nicht das Körpergewicht, sondern eine übermäßige Kalorienzufuhr für die Aktivie-

rung der Nebennierenrinde verantwortlich ist. Umgekehrt führt Fasten zu einer Abnahme der adrenalen Cortisol- und Androgenproduktion (453).

Ausgangspunkt der metabolischen Veränderungen, die mit einer erhöhten Kalorienaufnahme verbunden sind, ist der Anstieg des T_3. Trijodthyronin reagiert sehr rasch auf Veränderungen der Ernährung und steigt vor allem bei der Aufnahme von Kohlenhydraten an. Im Sinne einer Kompensationsreaktion kommt es zu einem vermehrten Energieverbrauch und einer Steigerung des Metabolismus. Umgekehrt haben adipöse Frauen während einer Fastenkur niedrigere T_3-Spiegel und eine verringerte Aktivität der Nebennierenrinde (453). Die durch die erhöhte Kalorienzufuhr ausgelöste Zunahme des TSH- und T_3-Spiegels führt wohl primär zu einem verstärkten Umsatz des Cortisols, vor allem im Fettgewebe, das eine gewaltige Kapazität für die Umwandlung des Cortisols in Cortison hat. Dabei dürfte ein vorübergehender Abfall des Cortisolspiegels über eine verstärkte ACTH-Sekretion eine Steigerung der adrenalen Steroidsynthese auslösen; die Folge ist nicht nur ein Anstieg des Cortisols, sondern auch des DHEA, DHEA-S, Androstendions und Testosterons. Aufgrund des verstärkten Umsatzes ist der Cortisolspiegel häufig nicht erhöht (1015).

Unter dem Einfluß des vermehrten Angebots an Glukokortikoiden und ACTH (nicht aber der Gonadotropine) wird die Aktivität des aromatisierenden Systems im Fettgewebe verdoppelt (169, 712, 303). Da gleichzeitig die zur Verfügung stehenden adrenalen Androgene erhöht sind, findet man eine starke Zunahme der Umwandlung des Androstendions und Testosterons in Östron bzw. Östradiol innerhalb des Fettgewebes. Infolgedessen ist bei adipösen Frauen in der Postmenopause der Östronspiegel teilweise so stark erhöht, daß er den von jungen Frauen erheblich übertreffen kann (389, 560, 561). Aufgrund des im Vergleich zu normalgewichtigen postmenopausalen Frauen höheren Östrogenspiegels sind die Serumgonadotropine bei adipösen Frauen nicht so hoch wie sonst (96).

Die Aromatisierung der Androgene findet in den *Stromazellen* des Fettgewebes und nicht in den Adipozyten statt. Dies erklärt, warum die Östrogenproduktionsrate bei Gewichtszunahme ansteigt, bei Gewichtsreduktion aber nicht in entsprechendem Maße abfällt. Denn mit der Zunahme des Fettgewebes vermehren sich zwar sowohl die Stroma- und Fettzellen, bei Gewichtsabnahme geht jedoch die Zahl der Stromazellen nicht zurück (136). Da aber während des Fastens die adrenale Androgenproduktion stark abfällt (485), kommt es bei einer Gewichtsabnahme insgesamt doch zu einer Erniedrigung des Östrogenspiegels im Serum (453).

Der Serumspiegel des Östradiols, das je zur Hälfte aus Östron und Testosteron gebildet wird (656), korreliert ebenso wie der des Östrons mit der Fettmasse bzw. mit dem relativen Körpergewicht (611, 301, 937, 712, 449, 436). Auch wenn mit zunehmendem Alter der Androstendionspiegel abnimmt, bleiben Östron und Östradiol bei den adipösen Frauen erhöht, weil die Aromatisierungsrate im Fettgewebe mit dem Alter zunimmt (436).

Im Hinblick auf das Risiko einer Hyperplasie des Endometriums, das von einem verstärkten und ungehinderten Östrogenstimulus ausgeht, kommt einem weiteren Faktor eine besondere Bedeutung zu. Bei adipösen Frauen ist nämlich der ***SHBG-Spiegel signifikant erniedrigt*** (653, 521), vermutlich eine Wirkung der relativ hohen Androgenkonzentrationen auf die hepatische SHBG-Synthese. Dadurch ist bei adipösen Frauen nicht nur

das freie Testosteron, sondern auch das nichtproteingebundene Östradiol im Serum deutlich erhöht (201, 301, 653, 303).

Eine Zunahme des bioverfügbaren, d. h. biologisch wirksamen Östradiols bedeutet eine zusätzliche Verstärkung des von Östrogenen ausgehenden Risikos. Da bei Adipositas der Ring-D-Metabolismus (s. S. 99) verstärkt ist, wird das Östradiol bevorzugt in Östriol, und nicht in 2-Hydroxyöstradiol, umgewandelt (732, 521).

Aufgrund der relativ hohen Serumkonzentrationen des gesamten und freien Östradiols und des Östrons treten bei adipösen Frauen häufiger dysfunktionelle Blutungen sowie Endometriumhyperplasien auf (453, 303). *Deshalb stellt die Adipositas einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometrium- und Mammakarzinoms dar* (652, 201, 654, 1015).

Die Adipositas ist auch häufig von Hirsutismus und anderen androgenetischen Erscheinungen begleitet. Dies hängt wohl mit dem Anstieg der adrenalen Androgene und des freien Testosterons zusammen, der mit dem Abfall des SHBG-Spiegels verbunden ist (543). Von gewisser Bedeutung könnte auch der Befund sein, daß im Stroma des Fettgewebes auch die Aktivität der 5α-Reduktase erhöht ist (696).

Eine langfristige Verringerung der Kalorienaufnahme führt zu einem Rückgang der Nebennierenrindenaktivität, einem Abfall der Androgene und zu einem Anstieg des SHBG (453). Dieser Effekt ist bei einer kurzzeitigen Fastenkur über nur 2 Wochen nicht zu beobachten (67).

Internistische Parameter

Vermutlich führt eine Gewichtszunahme zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks, während eine Gewichtsreduktion eine Blutdrucksenkung zur Folge hat (588).

Der STH-Spiegel ist bei Adipositas nicht erhöht, doch ist die STH-Sekretion als Reaktion auf Stimuli (insulininduzierte Hypoglykämie, orale Glucose, L-Dopa, körperliche Belastung) beeinträchtigt und wird bei Gewichtsreduktion wieder normalisiert (453, 96). Bei adipösen älteren Frauen findet sich besonders häufig eine *Verschlechterung der Glucosetoleranz* (643, 319) sowie eine Erhöhung des Glucose-, Insulin- und TSH-Spiegels. Die Einbeziehung von Diabetes mellitus und Hochdruck in die Gruppe der Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms dürfte im Grunde auf die Adipositas zurückzuführen sein (795, 40, 449).

Die freien Fettsäuren sind bei adipösen postmenopausalen Frauen nicht verändert, doch verstärkt sich die Tendenz zu einem Anstieg des Cholesterin-, Triglycerid- und Phospholipidspiegels. Man findet auch eine Zunahme der Gerinnbarkeit des Blutes und eine Abnahme der fibrinolytischen Aktivität; es kommt zwar zu einer Zunahme des Antithrombin III, aber zu einer Verlängerung der Euglobulinlysezeit und zu einer Verkürzung der Prothrombinzeit (96).

Die Adipositas kann eine wichtige Rolle bei der Harninkontinenz spielen, da sie einen übermäßigen abdominalen Druck erzeugen kann. Eine Gewichtsreduktion führt oft zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden. Der einzige Vorteil der Adipositas dürfte darin liegen, daß übergewichtige Frauen in der Postmenopause *seltener unter Osteopo-*

rose bzw. Frakturen zu leiden haben (444, 203, 478, 799). Wenn nämlich adipöse Frauen schon in jüngeren Jahren durch eine stärkere Belastung des Skeletts eine höhere Knochenmasse bilden, wird in der Postmenopause während des Knochenabbaus die Frakturschwelle später erreicht. Zudem wirkt der erhöhte Östrogenspiegel adipöser Frauen der Osteoporose entgegen (293).

Einfluß der Hormontherapie auf das Körpergewicht

Die Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogenen *hat keinen oder nur einen unwesentlichen Einfluß auf das Körpergewicht*. Dies gilt auch für hohe Östrogendosen wie z. B. 8 mg Östriol (916, 592), 4 mg Östradiolvalerat (919, 894, 528, 921), 5 mg konjugierte Östrogene (528, 921) oder 1,5 mg Östronsulfat (528). Es kann zwar zu Beginn der Östrogensubstitution zu einer vorübergehenden Gewichtszunahme kommen, vermutlich aufgrund einer vermehrten Wassereinlagerung im Gewebe, doch normalisiert sich dies fast immer innerhalb von 3 bis 4 Monaten.

Auch die Therapie mit Sequenzpräparaten (1,25 mg konjugierte Östrogene bzw. 2 mg Östradiolvalerat und zusätzlich zyklisch 5 mg Norethisteronacetat oder 0,5 mg Levonorgestrel) oder mit abgestuften Sequenzpräparaten (2 mg Östradiol + 1 mg Östriol und zyklisch 1 mg Norethisteronacetat) beeinflussen das Körpergewicht nur geringfügig (528, 159, 388).

Eine reine Gestagentherapie mit 5 mg Norethisteron hat ebenfalls keinen Effekt auf das Körpergewicht (688). Dagegen kann eine Behandlung mit intramuskulären Injektionen von 150 mg Medroxyprogesteronacetat zu einer Gewichtszunahme führen, ebenso eine Behandlung mit hohen oralen Dosen (39). Inwieweit dabei die Bildung von Ödemen oder ein gesteigerter Appetit eine Rolle spielen, ist ungeklärt und vermutlich von Fall zu Fall verschieden.

Leberstoffwechsel

Die Östrogene üben nicht nur in den Zielorganen im engeren Sinn ihre spezifischen Wirkungen aus, sondern beeinflussen auch eine Reihe anderer metabolischer Funktionen, die in den meisten Fällen mit dem hepatischen Stoffwechsel verbunden sind. Viele der bekannten unerwünschten Nebenwirkungen der Sexualsteroide gehen auf Veränderungen der hepatischen Proteinsynthese zurück, die von den Östrogenen induziert werden. Zwar dürfte es sich *im wesentlichen um rezeptorvermittelte Prozesse handeln* – in den Hepatozyten wurden Östrogenrezeptoren nachgewiesen (227, 242) –, doch kann man davon ausgehen, daß auch indirekte Effekte, z.B. *die kompetitive Beeinflussung von Enzymaktivitäten*, zum Tragen kommen. Da die Zahl der Östrogenrezeptoren in den Hepatozyten geringer ist als in den echten Zielorganen, z. B. im Uterus (242), und zudem die starke metabolische Aktivität der Leber die natürlichen Östrogene rasch inaktiviert, kommt es unter einer Behandlung mit Östradiol oder Östriol in den üblichen Dosierungen nur zu relativ geringen Veränderungen der hepatischen Proteinsynthese, und meist nur bei oraler Applikation. Während der primären Leberpassage sind nämlich die Steroidkonzentrationen 4- bis 5mal höher als im peripheren Kreislauf.

Aufgrund ihrer *Enzymresistenz* üben dagegen die *synthetischen Östrogene* im Vergleich zu den natürlichen Östrogenen Östradiol, Östron und Östriol einen unverhältnismäßig starken Effekt auf den Lebermetabolismus aus (s. S. 103 und Tab. 7). Steroide mit einer Äthinylgruppe wie Äthinylöstradiol oder Mestranol belasten den Lebermetabolismus in besonderem Maße; aber auch die konjugierten Östrogene, die zu über 40% aus den Equilinen (für die Frau nicht-natürliche Östrogene) bestehen, verändern die Serumspiegel vieler hepatischer Proteine.

Die Wirkungen der Sexualsteroide auf die hepatische Proteinsynthese verlaufen in vielen Fällen relativ träge – häufig wird der Effekt erst nach 1 bis 3 Tagen sichtbar (670) – und in sehr unterschiedlichen Richtungen.

Zu den Parametern, die besonders sensitiv auf die Gabe von Östrogenen reagieren, zählen SHBG (sexualhormonbindendes Globulin), TBG (thyroxinbindendes Globulin) und CBG (corticosteroidbindendes Globulin = Transcortin); aber auch verschiedene Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren (s. S. 266), das Reninsubstrat Angiotensinogen (s. S. 272) und die hepatische Lipoproteinlipase, die eine Reihe von Lipiden und Lipoproteinen beeinflußt (s. S. 285), werden verändert.

Auch wenn die Leberfunktionstests im allgemeinen von den Östrogenen nicht beeinflußt werden (933, 687), so kann es unter einer Östrogentherapie doch zu Aktivitätsänderungen verschiedener Serumenzyme kommen. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase, die in der Postmenopause um etwa 25 % erhöht ist (möglicherweise aufgrund der zunehmenden Knochenresorption), wird durch eine Östrogensubstitution normalisiert (187, 634, 687, 603, 989, 400). Auch die SGOT (Serumglutamatoxalacetattransaminase = Aspartataminotransferase ASAT) ist nach der Menopause leicht erhöht und wird durch Östrogene normalisiert (187, 603, 989, 634, 400). Die Aktivität der γ-GT (Gammaglutamyltransferase), die in der Postmenopause unverändert ist, und der Alanintransferase wird dagegen durch Östrogene nicht beeinflußt (634, 1010, 238).

Während der Einnahme höher dosierter Östrogene (beispielsweise 1,25 mg konjugierter Östrogene oder mehr) kann es aufgrund einer Störung des Tryptophanmetabolismus (erkennbar an einer erhöhten Xanthurenausscheidung nach Einnahme von L-Tryptophan) zu einem relativen Pyridoxinmangel kommen, der aber durch Gabe von Vitamin B_6 korrigiert werden kann (372). Sinnvoller dürfte jedoch eine Reduzierung der Östrogendosis sein.

Serumproteine

Ein Östrogenmangel kann zu einer *Abnahme der Vasopressinsekretion* und damit zu einem Flüssigkeitsverlust führen. Die Folge ist ein Anstieg der Konzentration vieler Serumproteine.

Nach der Menopause kann es deshalb zu einem geringen Anstieg des Serumalbumins kommen (402, 399, 634), der durch eine Behandlung mit hochdosierten Östrogenen korrigiert werden kann (687, 399, 581, 634). In den meisten Fällen sind jedoch die Konzentrationen des Albumins, des Globulins sowie des Gesamtproteins unverändert (399, 581, 603, 989) und werden auch durch eine Östrogentherapie nicht beeinflußt (581). Auch Präalbumin, Haptoglobin und Orosomucoid werden durch Östrogene nicht verändert (513, 236).

Dagegen werden die Serumspiegel von Transferrin, Ceruloplasmin (513), des Reninsubstrats Angiotensinogen, SHBG, CBG und TBG durch eine Östrogentherapie in unterschiedlicher Weise erhöht. Ceruloplasmin wird von 3 mg Östriol nicht beeinflußt und von 1,25 mg Östronsulfat (+ 15 %), von 2 mg Östradiol (+ 20 %) bzw. 2 mg Östradiolvalerat nur leicht erhöht (386, 236, 73), während 25 µg Äthinylöstradiol einen Anstieg von fast 50 % hervorrufen (73).

Angiotensinogen, das in der Postmenopause unverändert ist (572, 310, 586), wird durch Östriol und durch perkutane Applikation von 3 mg Östradiol (Pflaster) nicht beeinflußt (511, 243, 249). Die Einnahme von 2 mg Östradiol (+ 90 %), 2,5 mg Östronsulfat (+ 80 %) oder 1,25 mg konjugierter Östrogene (+ 100 bis 200 %) erhöht jedoch den Reninsubstratspiegel beträchtlich (310, 243, 111, 586).

Äthinylöstradiol verdoppelt Angiotensinogen bereits mit einer Dosis von 5 µg und erhöht es mit 50 µg auf mehr als das Dreifache (572).

Die Serumspiegel von SHBG, TBG und CBG sind nach der Menopause ebenfalls unverändert (572, 310). SHBG kann aber bei adipösen Frauen erniedrigt sein (521). Während Östriol keinen Effekt auf SHBG, TBG und CBG ausübt (592, 820, 373, 73), erhöhen 1,25 mg Östronsulfat den SHBG-Spiegel nur um 15 % und lassen CBG unverändert (386, 820). CBG wird auch von Östradiol bis zu einer Dosis von 4 mg und von Östradiolvalerat bis zu 6 mg nicht beeinflußt (820, 79). Dagegen steigt SHBG nach Einnahme von täglich 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat um etwa 40 % an (386, 256, 73). Die perkutane Applikation von 3 mg Östradiol (Pflaster) hat praktisch keinen Einfluß auf SHBG, TBG und CBG (256, 511, 243).

Auch bei einer Behandlung mit unterschiedlichen Dosierungen der konjugierten Östrogene reagiert SHBG am empfindlichsten: Es steigt schon ab einer Dosis von 0,15 mg (+ 30 %) an, während TBG ab 0,3 mg (+ 27 %) und CBG ab 0,625 mg zunehmen (310). Mit der Dosis von 1,25 mg werden SHBG um 150 % (243) und CBG um 45 % (310, 820) erhöht. Bei vaginaler Applikation von konjugierten Östrogenen reagieren SHBG, TBG und CBG erst in viel höheren Dosierungen als bei oraler Einnahme (573).

Äthinylöstradiol verursacht schon mit einer oralen Dosis von 5 µg einen Anstieg des SHBG (+ 120 %) und TBG (+ 40 %), während CBG erst ab 10 µg (+ 50 %) zunimmt. Mit der Dosis von 50 µg wird SHBG um 300 %, TBG um 100 % und CBG um 150 % erhöht (572, 820, 190, 73). Bei vaginaler Applikation wirkt Äthinylöstradiol auf CBG doppelt so stark wie bei oraler Einnahme, denn 20 µg rufen einen Anstieg um 100 % hervor (819). Damit steht Äthinylöstradiol hinsichtlich seiner hepatischen Wirkung in einem Gegensatz zu den konjugierten Östrogenen, die bei vaginaler Applikation deutlich weniger wirksam sind als nach oraler Einnahme (573).

Von den Gestagenen reduzieren die Nortestosteronderivate Desogestrel (– 25 %) und Norgestrel (– 45 %) in einer Dosierung von 15 µg den SHBG-Spiegel deutlich (190). Die intramuskuläre Injektion von Medroxyprogesteronacetat beeinflußt TBG selbst in einer Dosis von 500 mg nicht (153).

Klinisch-chemische Parameter

Im Zusammenhang mit der gesteigerten Knochenresorption aufgrund eines Östrogenmangels steigen nach der Menopause die Serumkonzentrationen des Calciums, Magnesiums und Phosphats an (399, 581, 603, 989, 634, 188, 400, 533). Eine Östrogensubstitution, z. B. mit 1 mg Östradiolvalerat (mit oder ohne zyklische Gabe eines Gestagens), normalisiert die Serumspiegel wieder (734, 188, 399, 581, 634, 687) (Tab. **25**).

In der Postmenopause ist auch die urinäre Ausscheidung von Calcium, Magnesium, Phosphat und Hydroxyprolin erhöht (572, 602, 533, 399, 400, 187, 188). Dabei ist zu beachten, daß die Kreatininausscheidung mit dem Alter abnimmt (299). Durch eine Östrogenbehandlung werden die Calcium-Kreatinin-, Magnesium-Kreatinin-, Phosphat-Kreatinin- und Hydroxyprolin-Kreatinin-Quotienten gesenkt (734, 399, 533, 602, 188, 238). Beispielsweise läßt sich mit einer täglichen Dosis von 1 oder 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat oder mit 1,5 mg Östronsulfat die Calcium-Kreatinin- und Hydroxyprolin-Kreatinin-Ausscheidung normalisieren (541, 442, 188). Die zusätzliche zyklische Gabe von 0,5 mg d, l-Norgestrel beeinträchtigt den Effekt nicht (188). Mit der Einnahme von 0,3 mg konjugierter Östrogene sinkt der Calcium-Kreatinin-Quotient auf 0,10, mit 0,625 mg auf 0,065 und mit 1,25 mg auf 0,058 ab und erreicht damit Werte, die weit unter denen junger Frauen (0,093) liegen (310, 541). Auch derHydroxyprolin-Krea-

Tabelle **25** Veränderungen verschiedener klinisch-chemischer Parameter in der Postmenopause bzw. während einer Östrogenbehandlung

	Postmenopause	Östrogensubstitution
Serumspiegel:		
Calcium	↑	↓
Magnesium	↑	↓
Phosphat	↑	↓
Natrium	↑	↓
Kalium	0	0
CO_2	↑	
Bicarbonat	↑	
Lactat	↑	
Pyruvat	↑	
Citrat	(↑)	
Chlorid	↓	0
Anionenlücke	↑	↓
Harnstoff	↑	↓
Harnsäure	↑	0
Kreatinin	0	
Bilirubin	0	
Hämoglobin	0	
Eisen		
Urinäre Ausscheidung:		
Calcium/Kreatinin	↑	↓
Magnesium/Kreatinin	↑	↓
Phosphat/Kreatinin	↑	↓
Hydroxyprolin/Kreatinin	↑	↓
Natrium/Kreatinin	↑	↓
Kreatinin	↑	
Harnsäure		0

tinin-Quotient erreicht bei Einnahme von 0,625 mg konjugierter Östrogene den Normalbereich (544).

Die transdermale Verabreichung von Östradiol mittels Pflaster (3 mg alle 3 Tage) hat nur eine geringe Wirkung auf die Calcium- und Hydroxyprolinausscheidung (511).

Bei vaginaler Applikation wird die Calciumausscheidung erst ab einer Dosis von 1,25 mg auf prämenopausale Werte reduziert, d. h. bei oraler Einnahme wirken konjugierte Östrogene 6mal so stark auf den Calcium-Kreatinin-Quotienten wie bei vaginaler Gabe (573). Die Hydroxyprolin-Kreatinin-Ausscheidung wird selbst bei vaginaler Gabe von 2,5 mg konjugierter Östrogene nicht verändert. *Das bedeutet, daß eine vaginale Östrogensubstitution ungeeignet ist, wenn neben der Behandlung der Vaginalatrophie auch eine Osteoporoseprophylaxe angestrebt wird.*

Äthinylöstradiol normalisiert die Calcium-Kreatinin-Ausscheidung schon mit einer oralen Dosis von 5 μg und erreicht mit 15 μg die obere Grenze seiner Wirkung auf den Calcium-Kreatinin-Quotienten (572, 442). In seiner Wirkung auf den Calciummetabolismus ist Äthinylöstradiol 25mal so wirksam wie die konjugierten Östrogene und 40mal so wirksam wie Östronsulfat (386).

Norethisteron beeinflußt sogar mit einer täglichen oralen Dosis von 5 mg weder den Calcium-Kreatinin- noch den Hydroxyprolin-Kreatinin-Quotienten (658). Dagegen reduziert die intramuskuläre Injektion von 150 mg Medroxyprogesteron beide Parameter auf prämenopausale Werte (544).

Der Anstieg des Serumphosphats geht möglicherweise nicht nur von dem verstärkten Knochenabbau aus, sondern könnte auch von der Zunahme der CO_2-Konzentration im Serum bzw. einer leichten Alkalose (399, 603, 400) beeinflußt sein, was auch den Anstieg des Serumlactats um 20 % erklären könnte (401, 400). Weiterhin sind die Pyruvat-, Citrat- und Bicarbonatkonzentrationen erhöht, während der Chloridspiegel in der Postmenopause reduziert ist (401, 399, 603, 400). Eine Östrogenbehandlung beeinflußt die Chloridkonzentration nicht (399).

Nach der Menopause steigen die Natriumkonzentration im Serum und der urinäre Natrium-Kreatinin-Quotient an (399, 603, 989, 687, 634, 400, 402), können aber durch eine Östrogensubstitution normalisiert werden (402, 399). Möglicherweise hängt der Anstieg des Natriumspiegels, der zu einer Blutdruckerhöhung führen kann, mit der Abnahme des Plasmavolumens zusammen. Durch eine Östrogenbehandlung nehmen das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und das Plasmavolumen wieder zu. Auch die gesteigerte Knochenresorption könnte bei dem Anstieg des Natriumspiegels eine Rolle spielen, da das Skelett bis zu 40 % des gesamten Natriums enthält (399).

Der Kaliumspiegel ist in der Postmenopause nicht verändert und wird auch durch eine Östrogensubstitution nicht beeinflußt (634). Allerdings kann eine hochdosierte Östrogenbehandlung zu einem Anstieg des Serumkaliums führen (399).

Nach der Menopause kommt es zu einer signifikanten Zunahme der Anionenlücke ($Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++}$) – ($Cl^- + HCO_3^- + HPO_4^{--}$ + Protein), die durch eine Östrogenbehandlung normalisiert werden kann (399, 401, 603, 400). Die Serumkonzentration des Harnstoffs und der Harnsäure ist in der Postmenopause erhöht (603, 400, 989, 634), die des Kreatinins und Bilirubins unverändert (399, 989, 634, 603, 187, 298). Eine Östrogentherapie reduziert den Serumspiegel des Harnstoffs und Kreatinins, beeinflußt

aber nicht den Harnsäurespiegel, die Harnsäureausscheidung und den Bilirubinspiegel (327, 399, 634, 400). Während Hämoglobin, Hämatokrit und die Leukozytenzahl nach der Menopause im Normalbereich bleiben, ist die Serumkonzentration des Eisens reduziert (989, 298). Bei älteren Frauen findet man deshalb auch häufiger Anämien (298). Der Prostaglandinspiegel steigt nach der Menopause bzw. nach Kastration an; möglicherweise spielt dies bei der Erniedrigung der Schmerzschwelle eine Rolle.

Hormone

Schilddrüse

Die *Schilddrüsenfunktion* verändert sich nach der Menopause nicht. Zwar nimmt TBG bei jüngeren Frauen bis zum Alter von 40 Jahren ab, steigt aber dann wieder an, so daß es hier keinen Unterschied zwischen jungen und postmenopausalen Frauen gibt. TSH steigt nach der Menopause mit zunehmendem Alter leicht an – insbesondere bei Adipositas –, während seine Reaktion auf Stimuli zurückgeht. Es gibt Hinweise darauf, daß die Sensitivität der Hypophyse gegenüber dem negativen Feedback-Effekt der Schilddrüsenhormone nachläßt (195). Dagegen sind die Sensitivität der Endorgane gegenüber TSH und der TSH-Metabolismus unverändert (336, 299). Auch der TRH-Gehalt des Hypothalamus ändert sich nach der Menopause oder nach Ovarektomie nicht (684).

Thyroxin (T_4), das freie Thyroxin (FT_4) und T_3-Uptake sowie die stimulierte T_4-Freisetzung verändern sich in der Postmenopause nicht, während der T_4-Metabolismus reduziert ist (336, 310). Aufgrund der verringerten Konversion des T_4 nehmen jedoch Trijodthyronin (T_3) und das freie Trijodthyronin (FT_3) ab (95).

Bei einer Östrogensubstitution kommt es normalerweise zu keinen wesentlichen Veränderungen der Schilddrüsenfunktion, wobei aber das Alter, das verwendete Östrogen bzw. dessen Dosis sowie die Therapiedauer eine Rolle spielen. Während 0,5 mg Östriol vaginal und 2 mg Östradiolvalerat oral keinen Einfluß auf den basalen bzw. TRH-stimulierten TSH-Spiegel haben (373, 786), kann durch hohe Östrogendosen die TSH-Sekretion supprimiert werden.

TBG wird durch Östriol nicht verändert (592, 373), steigt aber dosisabhängig unter der Behandlung mit konjugierten Östrogenen an (s. S. 258) (310). Als Folge des TBG-Anstiegs kommt es zu einer Zunahme des gesamten T_4 und des proteingebundenen Jods sowie zu einer Abnahme des T_3-Uptake (310). Der FT_4-Index bleibt dabei aber unverändert (310). Lediglich bei einer hochdosierten Östrogenbehandlung kann es zu einem Anstieg des FT_4-Index und der effektiven Thyroxinratio (ETR) kommen.

Gestagene haben praktisch keinen Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion; Medroxyprogesteronacetat verändert weder TBG noch T_4, während Nortestosteronderivate in einer Dosis von 2,5 mg TBG und T_4 geringfügig reduzieren können, die anderen Parameter aber nicht beeinflussen (469).

Androgene und adrenale Steroide

Die Serumkonzentrationen von Androstendion DHEA, DHEA-S, Pregnenolon, 17αOH-Pregnenolon und 17αOH-Progesteron nehmen nach der Menopause deutlich ab, während sich der Testosteronspiegel praktisch nicht verändert (611) (s. S. 146).

Die Behandlung mit 1,25 mg konjugierter Östrogene, 2,5 mg Östronsulfat, 2 mg Östradiol oder 6 mg Östriol hat keinen Einfluß auf die Serumspiegel von Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion oder Androstendiol (387, 541, 5, 56). Dagegen führt die Einnahme von täglich 50 μg Äthinylöstradiol zu einem Anstieg des Testosterons um 30 %, ohne daß Androstendion oder Androstendiol verändert werden (386, 30). Vermutlich hängt dies mit dem durch das synthetische Östrogen induzierten Anstieg des Serum-SHBG zusammen, wodurch die Metabolisierung des Testosterons verringert wird (Androstendion und Androstendiol werden von SHBG praktisch nicht gebunden).

DHEA und DHEA-S sowie Pregnenolon, 17αOH-Pregnenolon und 17αOH-Progesteron werden durch eine Substitution mit Östriol, Östradiol, Östronsulfat oder konjugierten Östrogenen – auch in höherer Dosierung – nicht verändert. Selbst die Behandlung mit täglich 50 μg Äthinylöstradiol hat keinen signifikanten Effekt (501, 551, 566, 30, 541, 56). Ein Anstieg des DHEA und DHEA-S bzw. des Pregnenolons unter einer Östrogenbehandlung (5) wird vermutlich nur bei älteren Frauen deutlich, wobei vermutet wurde, daß die Östrogene die 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase hemmen und damit die Synthese der Δ 5-Steroide in der Nebennierenrinde steigern. Gestagene wie Medroxyprogesteronacetat haben keinen Einfluß auf den Serumspiegel von DHEA, DHEA-S, Androstendiol, Androstendion oder Testosteron (56).

Der Cortisolspiegel, der sich nach der Menopause nicht verändert (s. Adrenopause S. 147), wird durch 1,25 mg konjugierter Östrogene nicht beeinflußt (5). Dagegen kommt es bei postmenopausalen oder ovarektomierten Frauen unter der Behandlung mit 50 μg Äthinylöstradiol täglich zu einem deutlichen Anstieg des Serumcortisols (386, 30, 387). Auch Corticosteron steigt unter einer hochdosierten Östrogentherapie an (566). Vermutlich hängt dies mit der starken Zunahme der hepatischen CBG-Produktion zusammen, wodurch der Metabolismus der Corticosteroide verringert wird.

Die Einnahme von Nortestosteronderivaten oder von 20 mg Medroxyprogesteronacetat täglich hat keinen Einfluß auf den Cortisolspiegel (805).

Der Aldosteronspiegel ist bei postmenopausalen Frauen niedriger als bei prämenopausalen. Er steigt unter der Behandlung mit 1,25 mg konjugierter Östrogene oder mit Äthinylöstradiol an, wobei große individuelle Unterschiede auftreten (465). Östriol und Östradiol steigern das Serumaldosteron nur in hoher Dosierung (10 mg bzw. 5 mg) (463); 2 mg Östradiolvalerat haben keinen Effekt (249, 722), ebensowenig Gestagene (723).

Luteinisierendes Hormon

In der Postmenopause steigt *LH* auf Werte zwischen 20 und 80 mE/ml an (s. S. 141). Bei oraler Einnahme hat Östriol bis zu einer täglichen Dosis von 4 mg keinen Einfluß auf den LH-Spiegel (802). Erst bei einer Dosierung von 8 mg kommt es zu einem Abfall des LH um 15 % (807). Bei vaginaler Applikation von 0,5 mg Östriol sinkt LH um 20 bis 40 % ab (807, 591).

Die Einnahme von 2 mg Östradiol bzw. von 2 mg Östradiolvalerat unterdrückt LH nur leicht (386, 256, 32, 528). Durch Kombination mit einem Gestagen wird aber der Effekt verstärkt (528). Nach Implantation von 50 mg Östradiol sinkt der LH-Spiegel innerhalb von 3 Monaten um 60 % und mit 100 mg um 75 % (897). Danach steigt die LH-Konzentration im Serum wieder an. Auch bei der perkutanen Applikation von 3 mg Östradiol kommt es zu einem geringen Abfall des Serum-LH (256, 243). Unter einer vaginalen Behandlung mit 2 mg Östradiol sinkt LH um etwa 40 % (755).

Östronsulfat verringert den LH-Spiegel mit einer Dosis von 1,25 mg um 25 % (386, 528). Die Einnahme von konjugierten Östrogenen führt zu einer dosisabhängigen Suppres-

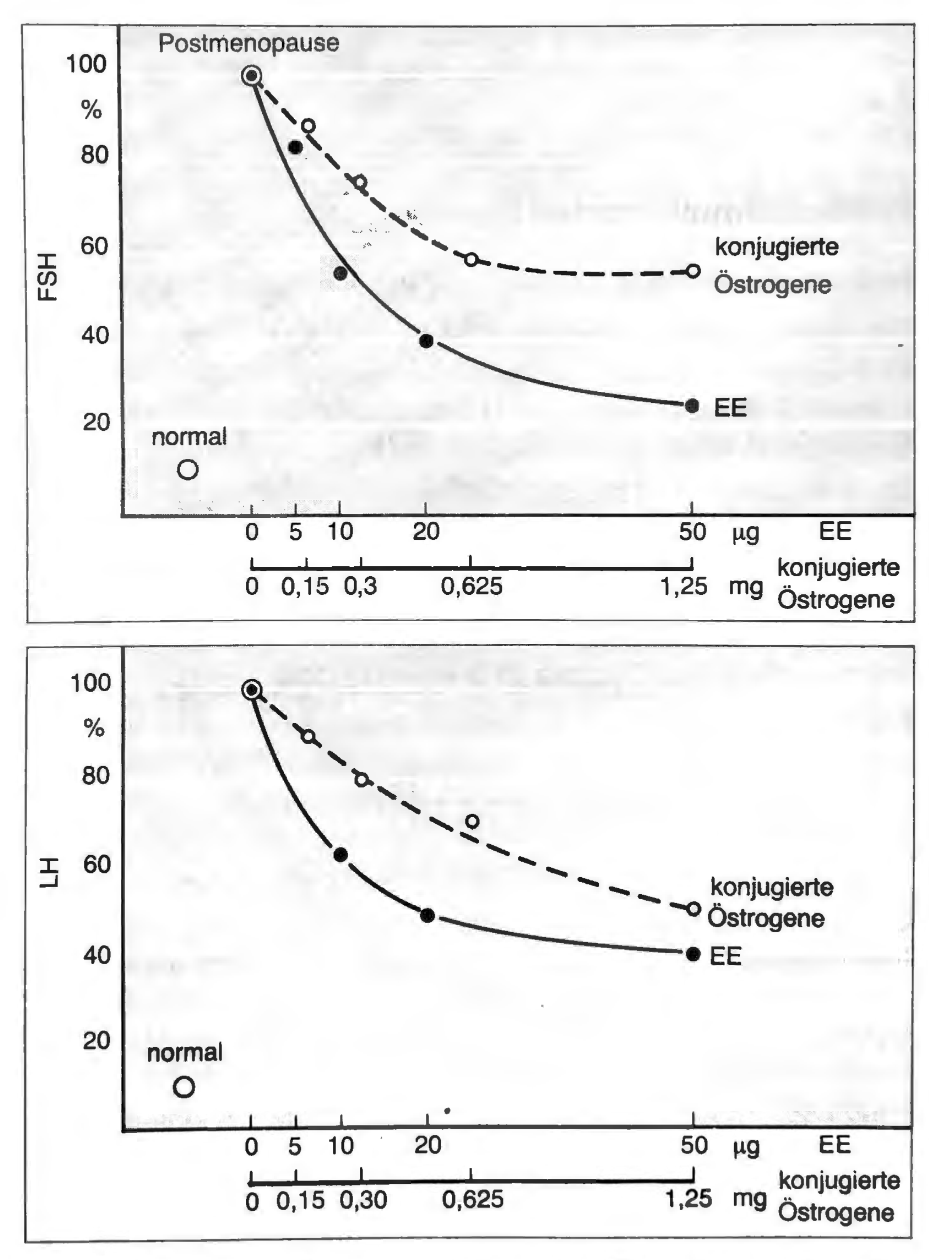


Abb. **56** Dosisabhängige Suppression der Serumkonzentrationen des FSH und LH durch die Behandlung mit Äthinylöstradiol (EE) oder konjugierten Östrogenen (572, 310).

sion des LH (Abb. **56**), und zwar um 20 % mit 0,625 mg (804, 310) und um 40 bis 60 % mit 1,25 mg (617, 143, 243). Bei vaginaler Applikation ist die suppressive Wirkung der konjugierten Östrogene deutlich schwächer; 1,25 mg unterdrücken LH nur um etwa 20 % (573, 755). Auch bei der Einnahme von Äthinylöstradiol kommt es zu einer dosisabhängigen Suppression des Serum-LH (Abb. **56**). Mit 20 μg ist der LH-Spiegel auf die Hälfte reduziert, aber selbst mit 50 μg wird bei postmenopausalen Frauen der Normalbereich nicht erreicht (572, 386). Beim Climacterium praecox scheint dagegen der LH-Spiegel mit 40 bis 60 μg Äthinylöstradiol in den Bereich der Werte der Follikelphase eines Normalzyklus zu gelangen (520).

Auch unter der Behandlung mit Gestagenen wird LH unterdrückt, und zwar um 40 % mit 5 mg Norethisteron (688) und um 30 % mit 20 mg Medroxyprogesteronacetat (805). Durch die intramuskuläre Injektion von 150 mg Medroxyprogesteronacetat oder 200 mg Norethisteronönanthat wird der LH-Spiegel sogar um 50 bis 70 % reduziert (699).

Follikelstimulierendes Hormon

In der Postmenopause steigt *FSH* auf Werte zwischen 25 und 160 mE/ml an (s. S. 141).

Bei oraler Einnahme hat Östriol bis zu einer Dosis von 4 mg keinen Einfluß auf den FSH-Spiegel (806); erst bei einer Dosis von 8 mg kommt es langfristig zu einer Suppression des FSH um ein Drittel (807). Bei vaginaler Applikation von 0,5 mg Östriol sinkt der FSH-Spiegel um etwa 10 % ab (591, 592).

Die Einnahme von 2 mg Östradiol bzw. Östradiolvalerat führt zu einer Abnahme des Serum-FSH um etwa 30 % (386, 256, 32, 528), während es nach Implantation von 50 mg oder 100 mg Östradiol für 3 Monate zu einem Rückgang um 60 bzw. 90 % kommt (897). Dagegen hat die Implantationvon 200 mg Testosteron keine Wirkung (897). Bei perkutaner Applikation von 3 mg Östradiol wird der FSH-Spiegel auf die Hälfte (256) und bei vaginaler Gabe von 2 mg um 25 % gesenkt (755).

Die Einnahme abgestufter Sequenzpräparate, die Östradiol und Östriol in unterschiedlicher Dosierung sowie 1 mg Norethisteron enthalten, führt zu einer Suppression des FSH-Spiegels um etwa 40 % (Östradioldosis 1 mg), 50 % (2 mg) und 70 % (4 mg), wobei die Östriolkomponente keinerlei Einfluß hat. 3 Monate nach Absetzen der Behandlung werden die Ausgangswerte wieder erreicht (352).

Östronsulfat verringert in einer Dosis von 1,25 mg das Serum-FSH um 10 % (386). Bei der Einnahme konjugierter Östrogene wird FSH dosisabhängig supprimiert (Abb. **56**), und zwar um 25 % mit 0,3 mg und um 40 % mit 0,6 mg (804, 310). Eine weitere Erhöhung der Dosis verstärkt aber die Wirkung nur noch geringfügig (617, 143, 243, 646). Die konjugierten Östrogene unterdrücken den FSH-Spiegel bei oraler Gabe 6mal so effektiv wie bei vaginaler Applikation (573).

Auch bei der Einnahme von Äthinylöstradiol beobachtet man eine dosisabhängige Suppression des FSH, die stärker ist als die des LH (Abb. **56**). Mit 10 μg wird der FSH-Spiegel um 50 %, mit 20 μg um 60 % reduziert (572). Aber auch mit der Dosis von 50 μg Äthinylöstradiol wird der Normalbereich nicht erreicht (572, 386). Bei Climacterium praecox scheint dagegen eine Normalisierung des FSH-Spiegels möglich zu sein (520).

FSH wird unter der Einnahme von 5 mg Norethisteron um 60 % und von 20 mg Medroxyprogesteronacetat um etwa 30 % supprimiert (688, 805). Die intramuskuläre Injektion von Medroxyprogesteronacetat oder 200 mg Norethisteronönanthat führt zu einer Abnahme des FSH-Spiegels um mehr als 50 % (699).

Prolaktin

Prolaktin nimmt nach der Menopause ab, während es im Anschluß an eine Ovarektomie zu einem Anstieg um 50 % kommt (667). Ähnlich uneinheitlich sind die Befunde über die Wirkung einer Östrogenbehandlung. Während Östriol wohl keinen Effekt hat, werden während der Gabe von Östronsulfat, Östradiol, Östradiolvalerat oder konjugierten Östrogenen (mit oder ohne zyklische Gestagengabe) manchmal ein Anstieg, ein Abfall oder kein Effekt auf die Prolaktinspiegel registriert (147, 68, 667, 528, 646, 386, 352, 786). Es scheint aber sicher zu sein, daß unter einer hochdosierten Östrogenbehandlung (z. B. 50 µg Äthinylöstradiol) der Prolaktinspiegel um 100 bis 200 % ansteigt (386, 147, 68).

Gestagene, z. B. 20 mg Medroxyprogesteronacetat täglich, haben praktisch keine Wirkung auf das Serumprolaktin (147, 68, 469, 805).

Wachstumshormon

Es gibt einen altersabhängigen Abfall der *STH- und der Somatomedin-C-Konzentrationen* im Serum; der Effekt auf das Somatomedin C ist bei Vorliegen einer Adipositas noch verstärkt (784). In der Postmenopause geht neben dem STH-Spiegel auch die Reaktion auf verschiedene Stimuli sowie die Endorgansensitivität zurück (336, 96). Während Östriol, 2 mg Östradiolvalerat und 1,25 mg konjugierte Östrogene den STH-Spiegel nicht verändern (373, 786, 862), erhöhen 50 µg Äthinylöstradiol das Wachstumshormon um 100 bis 200 % (507, 862). Dieser östrogenabhängige STH-Anstieg beeinflußt aber keine anderen metabolischen Parameter, da die peripheren Effekte des STH unter einer Östrogenbehandlung schwächer werden (862). Möglicherweise handelt es sich bei der gesteigerten STH-Sekretion unter hochdosierten Östrogenen um eine Anpassung an die verringerte Sensitivität.

Thromboembolische Erkrankungen

Die *Häufigkeit ischämischer Herzerkrankungen* ist bei postmenopausalen Frauen höher als bei prämenopausalen Frauen gleichen Alters. Auch wenn unbestritten ist, daß bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen atherosklerotische Prozesse langfristig die entscheidende Rolle spielen (s. S. 275), so könnte doch die kurzfristige Zunahme des Risikos während der Zeit um die Menopause in einem gewissen Zusammenhang mit einigen hämostatischen Funktionen stehen, die sich bei einem Östrogenmangel verändern können. Ähnlich wie eine Reihe anderer in der Leber produzierter Serumproteine können auch verschiedene Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter von den Östrogenen beeinflußt werden. Nach einer Ovarektomie bzw. nach der Menopause findet man eine Zunahme des Faktors VII (+ 10 %) und des Fibrinogens (+ 10 % bis 40 %) sowie der Fibrinogenaktivität (+ 20 % bis 30 %) im Serum, während die Faktoren V und VIII, die

Thrombozytenzahl und die Prothrombinzeit unverändert sind (665, 605). Die Plasmathrombinzeit und die partielle Thromboplastinzeit (– 25 %) sind bei diesen Frauen verkürzt (665).

Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Zunahme des Serumspiegels von Antithrombin III (+ 10 % bis 20 %) und α_1-Antitrypsin (+ 18 %) sowie der Plasminogenaktivität (+ 20 %), während die Konzentration des Plasminogens und der Fibrinspaltprodukte sowie die Aktivität des Antithrombin III nicht verändert sind. Auch der α_2-Makroglobulinspiegel und die Euglobulinlysezeit bleiben unbeeinflußt (96, 665).

Darüber hinaus kann es bei adipösen Frauen zu einer Verlängerung der Euglobulinlysezeit und einer Verkürzung der Prothrombinzeit kommen (96).

Normalerweise dürfte die nach der Menopause stattfindende Veränderung einiger Parameter des Gerinnungssystems durch die gleichzeitig ablaufende Verstärkung der fibrinolytischen Faktoren weitgehend kompensiert werden.

Östrogentherapie

In Analogie zu den Auswirkungen des in den Ovulationshemmern enthaltenen Äthinylöstradiols auf das Gefäßsystem, z. B. die Proliferation des vaskulären Endothels, Verringerung des venösen Blutflusses oder Erhöhung der „Gerinnbarkeit“, hat man in der Vergangenheit auch für die Östrogensubstitutionstherapie eine Zunahme thromboembolischer Erkrankungen befürchtet (451). Im Gegensatz zur Einnahme oraler Kontrazeptiva verursacht aber eine *adäquate Substitution mit natürlichen Östrogenen keine Erhöhung des Risikos venöser Thromboembolien bzw. Thrombophlebitiden* (360, 702, 641, 703, 779). Allerdings sind die Auswirkungen einer Östrogentherapie auf das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem vom Typ und der Dosis des verwendeten Präparats abhängig, denn es handelt sich im wesentlichen um einen Effekt auf den Leberstoffwechsel (Tab. **26**).

Gerade die Dosis hat man in der Vergangenheit häufig zu hoch gewählt, und es ist wohl anzunehmen, daß die Veränderungen, die bei verschiedenen Parametern unter der Behandlung mit z. B. 1,25 mg konjugierter Östrogene auftreten, bei der Dosis von 0,3 mg nicht mehr zu beobachten sind. Bei der Reaktion der verschiedenen hämostatischen Faktoren auf die zur Verfügung stehenden Östrogene gibt es erhebliche qualitative und quantitative Unterschiede (Tab. **26**). Es kann zu einer Zunahme sowohl der Serumkonzentrationen der Gerinnungsfaktoren als auch der fibrinolytischen Faktoren kommen. Da das Gleichgewicht der hämostatischen Mechanismen durch gegenseitige Wechselwirkungen von Koagulation, Plättchenaggregation und Fibrinolyse bestimmt wird, die sich zum Teil gegenseitig kompensieren, kann die Bestimmung einzelner Faktoren zu ganz falschen Schlüssen führen. Dazu kommt, daß die Therapiedauer eine wichtige Rolle spielt, da manche Veränderungen nach 3 Monaten am stärksten sind und sich danach allmählich wieder normalisieren, während bei anderen Parametern der Effekt über einen längeren Zeitraum ständig zunimmt.

Normalerweise liegen die verschiedenen Gerinnungsfaktoren in inaktivierter Form vor, so daß eine Veränderung ihrer Konzentration eigentlich noch keine Übergerinnbarkeit bedeutet. Erst bei einer Schädigung der Gefäßwand kommt es durch Aktivierung der

Tabelle **26** Einfluß verschiedener Östrogene auf die Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse (528, 46, 204, 243, 415, 711, 466, 125)

	Östriol 4 mg	Östron-sulfat 3 mg	Östradiol, Östradiol-valerat 2 mg	konjug. Östrogene 1,25 mg	Äthinyl-östradiol 25 µg
Partielle Thromboplastinzeit	0	0	0	0	0
Thromboplastinzeit	0	0	0	0/beschleun.	0
Plasmathrombinzeit				0	
Thrombozytenzahl	0	0	0	0	0
Induzierte Thrombozytenaggregation	+	0	0	0/beschleun.	0
Thrombelastogramm				0/Hyperkoag.	
Fibrinmonomere	0			+	
Fibrinogen	0	0	0	0	
Prothrombin			0	0	0
Faktor V		0	0	0	
Faktor VII	+10%	0	(+)	0/+35%	+50%
Faktor VIII	0	0	0	0	+30%
Faktor IX	0				+50%
Faktor X	0	0	(+)	0/+	+40%
(VII + X)-Komplex			(+)	0/+	+15%
Euglobulinlysezeit	0			0	+100%
Antithrombin III	0	0	0	0/−10%	−25%
Fibrinspaltprodukte	0	0	0	0	0
Plasminogen	0				+50%
Antiplasmin	0				0

Gerinnungskaskade zu einer Verschiebung der im Gleichgewicht befindlichen Gerinnungs- und Fibrinolyseprozesse, so daß sich eine Thrombose entwickeln kann.

Von Bedeutung ist auch die Tatsache, daß es bei einzelnen Frauen unter einer oralen Östrogenbehandlung zu besonders auffälligen Veränderungen, z. B. beim Antithrombin III oder bei der Thrombinbildung, kommen kann; möglicherweise handelt es sich in diesen Fällen um Frauen, die schon vor der Therapie ein ***abnormes Muster der Gerinnungsfaktoren*** aufweisen, das sich unter dem Einfluß der Östrogene verschlechtert. Allerdings dürfte selbst eine Abnahme des Antithrombinspiegels um 20% ohne größere Auswirkungen sein. Man hat nämlich festgestellt, daß es erst bei einer Reduktion des Antithrombin III um 50% zu einer Zunahme des Thromboembolierisikos kommt (451).

Wie aus Tab. **26** ersichtlich ist, verändert sich unter einer Therapie mit den für die Frau natürlichen Östrogenen (Östradiol, Östron und Östriol) die Gerinnbarkeit des Blutes nicht, während sich bei der Verabreichung von konjugierten Östrogenen eine Tendenz zur „Hyperkoagulabilität" herausbildet und mit Äthinylöstradiol sogar eine relativ starke Zunahme verschiedener Parameter des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems stattfindet.

Östronsulfat hat in Dosierungen von 1,5 oder 3 mg keinerlei Einfluß auf Gerinnung und Fibrinolyse, auch nicht bei einer zusätzlichen zyklischen Gabe von 2,5 oder 5 mg Norethisteron (528, 46).

Auch Östriol verändert die Fibrinolyse bis zu einer Dosis von 8 mg nicht und hat nur

geringe Auswirkungen auf die Gerinnung. Lediglich der Faktor VII wird ab einer Dosis von 4 mg erhöht und die induzierte Thrombozytenaggregation verstärkt (204).

Östradiol bzw. Östradiolvalerat in Dosierungen von 1 bis 2 mg haben ebenfalls nur minimale Veränderungen der hämostatischen Parameter zur Folge (528, 415, 46). Es kann zwar zu einem vorübergehenden Anstieg des Faktors VII (+30%) und des Faktor VII/X-Komplexes (+15%) sowie zu einer Reduktion des Antithrombin III (−30%) nach etwa 2monatiger Therapie kommen (415, 176), doch stellt sich in der Folgezeit meist wieder eine Normalisierung ein (415). Die perkutane Applikation von täglich 3 mg Östradiol (in Form von 5 g Salbe) hat keinerlei Einfluß auf die Gerinnung bzw. Fibrinolyse (243, 176).

Unter der Behandlung mit 0,625 oder 1,25 mg konjugierter Östrogene kann es in den ersten 3 Monaten mehr oder weniger zu einer leichten Verschiebung einiger Gerinnungsparameter in Richtung Hyperkoagulabilität kommen, die sich in der Folge nicht weiter verstärkt, sondern sogar zurückgehen kann; im allgemeinen bleiben dabei aber die Werte im Normalbereich (415, 46, 528, 243, 702, 711, 466). Es scheint aber nicht zu einer Aktivierung des Intrinsic- oder Extrinsic-Systems zu kommen, da die partielle Thromboplastinzeit und die Thromboplastinzeit unverändert bleiben (711). Die fibrinolytische Aktivität ist unter einer Substitution mit konjugierten Östrogenen nicht verändert (125).

Die Behandlung mit 20 bis 30 μg Äthinylöstradiol erhöht die Serumspiegel der Gerinnungsfaktoren VII, IX und X deutlich, wobei der stärkste Effekt nach 3 Monaten zu beobachten ist (204). Dagegen erreichen der Anstieg des Faktor VIII und der Abfall des Antithrombins III nach 12 Monaten ihr Maximum (415, 204). Aufgrund der Tatsache, daß sich gleichzeitig auch die fibrinolytische Aktivität nach 9 Monaten und nach weiteren 5 Monaten jeweils verdoppelt, dürfte eine gewisse Kompensation gewährleistet sein. Auch durch die Therapie mit Äthinylöstradiol sind weder das endogene (intrinsic) noch das exogene (extrinsic) Gerinnungssystem beeinflußt, wie man aus der unveränderten Thromboplastinzeit und partiellen Thromboplastinzeit ersehen kann (204).

Die zusätzliche zyklische Gabe von 0,5 mg Norgestrel oder 5 mg Norethisteron hat keinen Einfluß auf Gerinnungsfaktoren und Plättchenaggregation (46). Auch eine kontinuierliche Kombinationstherapie ist nicht mit einer Erhöhung des Thromboserisikos verbunden (565, 593, 865).

Hochdruck

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Entwicklung eines Hochdrucks führte zu der Vermutung, daß auch die Substitution mit Östrogenen (mit oder ohne Gestagene) bei postmenopausalen Frauen zu ähnlichen Problemen führen könnte. Tatsächlich hat man bei vielen Frauen festgestellt, daß es während der Einnahme verschiedener Östrogene, insbesondere von Äthinylöstradiol und konjugierten Östrogenen, zu einem *Blutdruckanstieg* kommt, der jedoch in den meisten Fällen nach Absetzen der Therapie wieder zurückgeht (185). Allerdings dürften hierbei Dosis und Typ des Östrogens sowie die individuelle Disposition der Patientin ausschlaggebend sein. Gleichzeitig muß es aber auch bei vielen Frauen zu einer Senkung des Blutdrucks kommen, nachdem mehrere große Untersuchungen festgestellt haben, daß sich die Inzi-

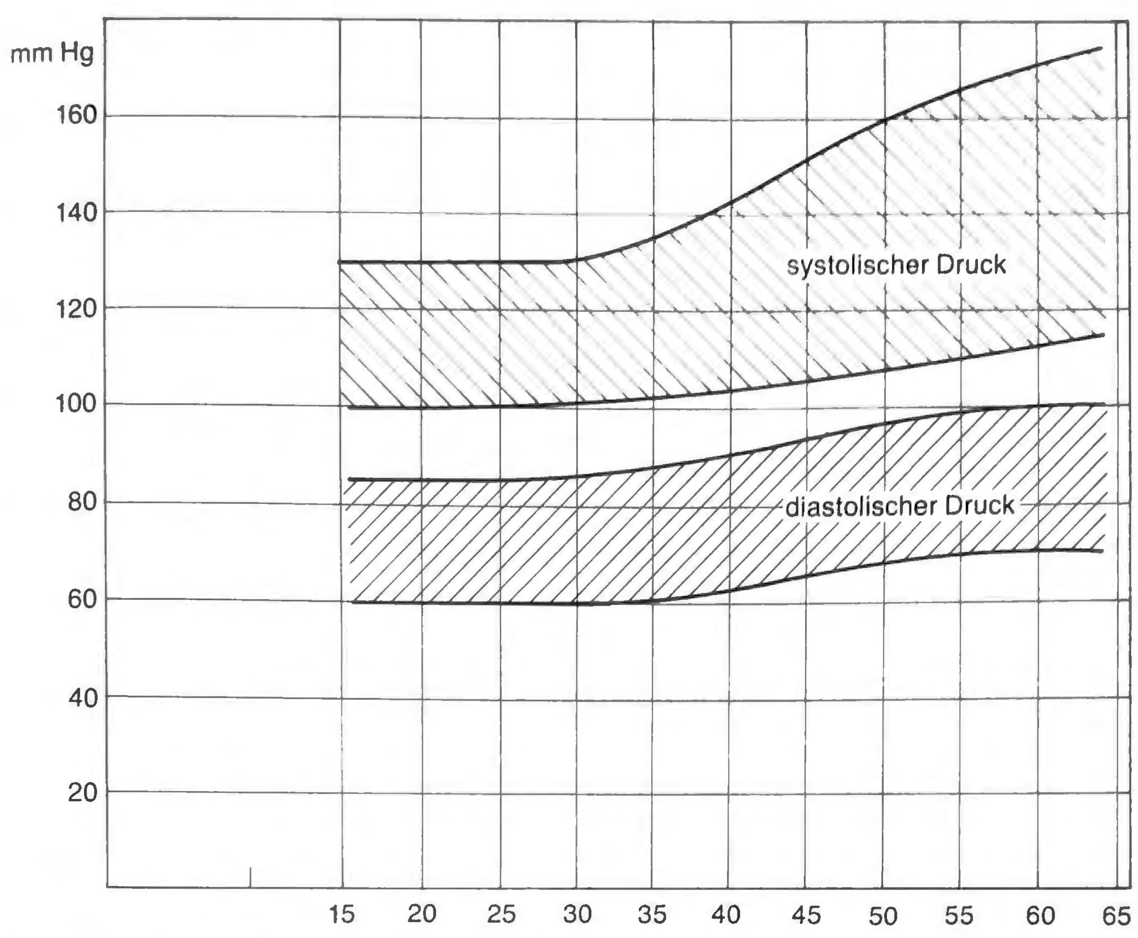


Abb. **57** Altersabhängiger Anstieg des Blutdrucks bei Frauen (588).

denz von Hochdruck bei postmenopausalen Frauen durch eine Östrogentherapie nicht ändert.

Andererseits deuten epidemiologische Befunde darauf hin, *daß ein Östrogenmangel das Risiko eines Hochdrucks verstärkt,* da es bei Frauen unter 50 Jahren geringer ist als das gleichaltriger Männer. Der altersabhängige Blutdruckanstieg ist ab dem Alter von 40 Jahren bei Frauen stärker ausgeprägt (Abb. 57), so daß sich dieser Unterschied nach der Menopause ausgleicht. Mit zunehmendem Alter sind Frauen sogar einem höheren Hochdruckrisiko ausgesetzt als Männer. Daraus wurde geschlossen, daß die Östrogene einen gewissen Schutz vor der Entwicklung eines Hochdrucks bieten. Diese Annahme wird durch den Befund unterstützt, daß sich bei 35 % der Frauen mit Östrogenmangel innerhalb einiger Jahre ein systolischer Hochdruck entwickelt, während unter einer Östrogensubstitution nur 20 % der Frauen betroffen sind (360).

Während nur 6 % der Frauen zwischen 40 und 50 Jahren, die noch keine klimakterischen Beschwerden aufweisen, einen diastolischen (> 95 mm Hg) und/oder systolischen (> 145 mm Hg) Hochdruck aufweisen, findet man bei 23 % der prämenopausalen und bei 29 % der postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Symptomen einen Hochdruck (938). Dementsprechend kann man erwarten, daß es unter einer geeigneten Östrogensubstitution in den meisten Fällen zu einer Abnahme des Blutdrucks kommt, auch wenn bestimmte Östrogene bei prädisponierten Frauen einen Hochdruck induzieren können.

Ein bestehender Hochdruck ist keine Kontraindikation für eine vernünftige Östrogensubstitution, da es keine Hinweise darauf gibt, daß Östrogene bei hypertensiven postmenopausalen Frauen den Blutdruck noch weiter erhöhen (767). Auch Gestagene haben bei vorhandenem Hochdruck keine nachteiligen Wirkungen; beispielsweise wird unter einer Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat der Blutdruck eher gesenkt als erhöht (519).

Zwischen Körpergewicht und Blutdruck gibt es keinen eindeutigen Zusammenhang. Möglicherweise ist eine Gewichtszunahme mit einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks verbunden, während eine Gewichtsreduktion zu einer Blutdrucksenkung führt (588).

Substitution mit Hormonen

Auch wenn es während einer Östrogentherapie im Durchschnitt nur zu geringfügigen Veränderungen des Blutdrucks kommt, so erfordert doch die Möglichkeit eines starken Blutdruckanstiegs bei der einzelnen Frau nicht nur eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks alle 6 Monate, sondern auch eine sorgfältige Auswahl des Östrogens. Das schwach wirksame Östriol hat sowohl bei vaginaler Applikation als auch bei oraler Einnahme keinen Effekt auf den Blutdruck (916, 592, 1002, 249). Die Behandlung mit Östronsulfat in Dosierungen zwischen 0,625 und 2,5 mg mit oder ohne zyklische Gabe eines Gestagens reduziert sogar den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant (528, 1005). Aber auch dabei kommt es bei etwa 5 % der Frauen – auch mit der niedrigen Dosis – zu einem Blutdruckanstieg.

Abgestufte Sequenzpräparate mit 4 mg Östradiol/2 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat bzw. 2 mg Östradiol/1 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat beeinflussen den Blutdruck nicht (159, 388).

Die Einnahme von 2 mg oder 4 mg Östradiolvalerat (mit oder ohne Gestagen) hat praktisch keinen Einfluß auf den Blutdruck (919, 894, 528). In den ersten Wochen oder Monaten kann es zwar zu einem geringfügigen Blutdruckanstieg kommen, doch normalisiert sich dieser nach spätestens einjähriger Behandlung (556, 48). Insgesamt weist die Therapie mit Östradiolvalerat sogar eine Tendenz zur Blutdrucksenkung auf (528, 921).

Auch bei der oralen Verabreichung von konjugierten Östrogenen in Dosierungen zwischen 0,3 und 5 mg (mit oder ohne Gestagene) findet man insgesamt keine signifikante Erhöhung des Blutdrucks (919, 894, 528, 921). Allerdings ist die Zahl der Frauen, bei denen der Blutdruck zum Teil erheblich (von 130/80 auf 170/105 mm Hg) ansteigt, deutlich höher als bei den anderen Östrogenen. Selbst unter der Einnahme von nur 0,625 mg konjugierter Östrogene können bis zu 20 % der Frauen mit einem Blutdruckanstieg rechnen (1003, 1005). Die Ursache für diesen bei entsprechend disponierten Frauen blutdrucksteigernden Effekt der konjugierten Östrogene ist wohl in dem relativ hohen Anteil (40 %) an Equilinen zu suchen, da Östronsulfat, mit 50 % der Hauptbestandteil des Präparats, eher eine blutdrucksenkende Wirkung hat (1005). Möglicherweise fördern die Equiline – ähnlich wie Äthinylöstradiol – die hepatische Produktion des Reninsubstrats (Angiotensinogen) in besonderem Maße.

Auch wenn die Therapie mit konjugierten Östrogenen über viele Jahre hinweg nicht zu einer Veränderung des Blutdrucks führt, so kann es doch zu einem späteren Zeitpunkt zu

einem Hochdruck kommen (186). Allerdings kann man in den meisten Fällen nach Absetzen der Östrogenbehandlung innerhalb von wenigen Monaten mit einer Normalisierung des Blutdrucks rechnen. *Auf jeden Fall ist während einer Östrogentherapie eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks notwendig.*

Synthetische Gestagene haben im allgemeinen keinen Einfluß auf den Blutdruck. Weder der Zusatz von Medroxyprogesteronacetat, Norgestrel oder Norethisteron zur Östrogenbehandlung noch die alleinige Gabe von Gestagenen verändern den Blutdruck (688, 528).

Damit unterscheidet sich die Wirkung der synthetischen Gestagene von der des Progesterons, denn zweimal täglich 300 mg Progesteron senken bei postmenopausalen Frauen den systolischen Blutdruck um 20 mm Hg und den diastolischen Blutdruck um 10 mm Hg. Dabei ist nicht geklärt, ob dieser Effekt durch zentrale Mechanismen oder durch eine periphere Vasodilatation zustande kommt. Im Gegensatz zu den synthetischen Gestagenen erhöht Progesteron die urinäre Natriumausscheidung, wobei seine kompetitive Bindung an die renalen Aldosteronrezeptoren eine Rolle spielen dürfte. Die synthetischen Gestagene haben nämlich nur eine sehr geringe Bindungsaffinität zu diesen Rezeptoren (955).

Wenn es während einer kurzfristigen Östrogentherapie zu einem leichten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks kommt, dann korrelieren die hämodynamischen Veränderungen mit dem Serumspiegel von Östradiol und Östron (556); man findet bei einem Blutdruckanstieg von 3 bis 4 % eine Zunahme des Blutvolumens um 5 % und des Schlagvolumens um 13 % sowie eine Abnahme der Herzfrequenz um 15 % und des Herzminutenvolumens um 9 % (556, 528).

Bei einer längeren Östrogenbehandlung stellt sich – wohl durch Anpassungsmechanismen im vaskulären System – eine Normalisierung der Hämodynamik ein (48).

Der Mechanismus, über den die Östrogene den Blutdruck beeinflussen, ist nicht bekannt; vermutlich sind mehrere Faktoren beteiligt. Eine wichtige Rolle dürfte dabei das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System* spielen. Wahrscheinlich haben aber die Östrogene auch eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel, da es nach intravenöser Gabe von Östradiol oder Östron zu einem schnellen Blutdruckanstieg kommt, ohne daß sich die Herzfrequenz oder der periphere Gefäßwiderstand ändern (527). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, daß die Östrogene die Gefäße selbst beeinflussen, da man in vaskulären Endothelzellen Östrogenrezeptoren nachgewiesen hat (173).

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hat eine *generalisierte vasokonstriktorische Wirkung.* Das aus der Niere stammende Enzym Renin spaltet aus Angiotensinogen das Angiotensin I ab, aus dem durch einen weiteren enzymatischen Schritt das Angiotensin II entsteht. Dieses *verursacht durch Vasokonstriktion eine Blutdruckerhöhung,* stimuliert die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, hemmt aber gleichzeitig die renale Reninsekretion und damit die Reninkonzentration im Plasma. Ein erhöhter Aldosteronspiegel bewirkt eine Verstärkung der Natrium- und Wasserretention und einen Anstieg des Plasmavolumens.

Einzelne Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können durch Östrogene beeinflußt werden, wobei insbesondere die Produktion hepatischer Proteine wie das Reninsubstrat Angiotensinogen betroffen sein dürfte. Trotzdem lassen sich die Blutdruckänderungen während einer Östrogentherapie weder mit den Plasmakonzentrationen des Angiotensin II oder Aldosterons, noch mit dem Plasma-, Schlag- oder Herzminutenvolumen korrelieren. Nur wenige Frauen entwickeln einen Hochdruck, auch wenn das Angiotensinogen unter dem Einfluß des Östrogens ansteigt. Es gibt auch keinen Unterschied im Angiotensinogenspiegel zwischen den Frauen, die unter einer Östrogentherapie einen Hochdruck entwickeln und solchen, die bei der gleichen Behandlung normotensiv bleiben (451).

Die Serumkonzentration des Reninsubstrats wird in erster Linie von den Corticosteroiden Cortisol, Cortison und Corticosteron sowie von Angiotensin II kontrolliert, während sich die Östrogene erst in höheren Konzentrationen in stimulierender Weise bemerkbar machen. Dementsprechend hat ein Östrogenmangel keine Auswirkungen auf den Serumspiegel des Angiotensinogens, der mit 3400 ± 1600 ng/ml in der Postmenopause unverändert bleibt (572, 310, 586).

Andererseits gibt es einige stark wirksame Östrogene, die die hepatische Produktion des Reninsubstrats steigern, wobei der Effekt reversibel ist. Die stärkste Wirkung entfaltet dabei Äthinylöstradiol; schon mit der Dosis von 5 μg wird die Serumkonzentration verdoppelt und mit 50 μg auf mehr als das Dreifache gesteigert (572). *Auch die Einnahme von konjugierten Östrogenen erhöht dosisabhängig den Angiotensinogenspiegel;* der Effekt wird nachweisbar ab einer Dosis von 0,3 mg täglich und macht sich bei einer Dosierung von 1,25 mg in einer Verdoppelung oder Verdreifachung des Ausgangswertes bemerkbar (310, 243, 586). Werden die konjugierten Östrogene vaginal appliziert, so ist die Wirkung auf das Reninsubstrat weitaus geringer. Östronsulfat und mikronisiertes Östradiol sind weniger wirksam (111, 586). 2,5 mg Östronsulfat oder 2 mg Östradiol bzw. 2 mg Östradiol/1 mg Östriol erhöhen den Angiotensinogenspiegel nur um 80 % bis 90 %.

Östriol hat keine Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (249), ebensowenig die perkutane Applikation von 3 oder 4 mg Östradiol (243, 680). Von den Gestagenen, die vom Progesteron abstammen, z. B. Medroxyprogesteronacetat, werden der Serumspiegel des Reninsubstrats, die Plasmareninaktivität und die Aldosteronausscheidung nicht beeinflußt, während Nortestosteronderivate wie Norgestrel oder Norethisteronacetat den Angiotensinogenspiegel erst in höherer Dosierung steigern (723, 111).

Die Plasmareninaktivität ist abhängig von der Plasmakonzentration des Renins und des Reninsubstrats Angiotensinogen (682). Ein Anstieg des Angiotensinogenspiegels unter dem Einfluß von Östrogenen erhöht die Affinität des Renins zum Angiotensinogen und beschleunigt die Reaktion des Renins mit seinem Substrat (598). So kann die Plasmareninaktivität, die mit dem Alter abnimmt (912), unter der Behandlung mit stark wirksamen Östrogenen gesteigert werden. Äthinylöstradiol sowie konjugierte Östrogene ab einer Dosis von 1,25 mg erhöhen die Plasmareninaktivität (348), während Östradiolvalerat und Östriolsuccinat in einer Dosierung von 2 mg keinen Einfluß haben (249, 722). Auch Gestagene verändern die Plasmareninaktivität nicht (723).

Der Aldosteronspiegel, der bei postmenopausalen Frauen niedriger ist als bei prämenopausalen Frauen, steigt unter der Behandlung mit Äthinylöstradiol oder mit konjugierten Östrogenen (1,25 mg) an, wobei es große individuelle Unterschiede gibt (465).

Östriol und Östradiol steigern nur in hoher Dosierung (10 mg bzw. 5 mg) die Serumkonzentration des Aldosterons (463). Mit der Dosis von 2 mg beeinflussen weder Östriol noch Östradiolvalerat die Aldosteronausscheidung (249, 722). Auch Gestagene verändern den Aldosteronspiegel nicht (723).

Der urinäre Natrium-Kreatinin-Quotient, der mit dem Reninsubstratspiegel negativ korreliert, und die Natriumkonzentration im Serum steigen nach der Menopause an (402, 399, 400). Ein Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, der möglicherweise mit der gesteigerten Knochenresorption nach der Menopause zusammenhängt (immerhin enthält das Knochenskelett bis zu 40 % des gesamten Natriums), hat eine Zunahme des diastolischen Blutdrucks zur Folge. Unter der Behandlung mit Östrogenen (z. B. 25 μg Äthinylöstradiol) gehen die Natriumausscheidung und der Natriumspiegel wieder zurück (402, 399).

Vasopressin

Ein Östrogenmangel kann zu einer *Abnahme der Vasopressinsekretion* und damit zu einem Flüssigkeitsverlust führen. Die Folge ist der Anstieg vieler Serumparameter. Vasopressin (ADH) reguliert nicht nur die renale Wasserausscheidung, sondern beeinflußt auch zentrale Regulationsmechanismen, z. B. das kardiovaskuläre System, die Wasseraufnahme, Thermoregulation und zirkadiane Rhythmen.

Die Gabe von Östrogenen, z. B. von 2 mg Östradiolvalerat, *erhöhen den Vasopressinspiegel auf das Dreifache* (281). Damit dürfte das Auftreten von Begleiterscheinungen einer Östrogentherapie wie Brustspannungen oder Wasserretention zusammenhängen (549). Im Gegensatz dazu haben Gestagene (Medroxyprogesteronacetat 10 mg oral oder 1000 mg intramuskulär bzw. Levonorgestrel 180 μg oral) keinen Einfluß auf die Vasopressinsekretion (281, 723).

Diabetes mellitus

Der epidemiologische Befund, daß 80 % aller Diabetiker über 45 Jahre alt sind, läßt eine altersabhängige Veränderung des Glucosemetabolismus vermuten. Es wurde auch der Verdacht geäußert, daß zwischen der Menopause und der Entwicklung eines Diabetes mellitus ein Zusammenhang bestünde. Umgekehrt wurde auch angenommen, daß bei Diabetikerinnen die Menopause später eintritt. Beide Annahmen dürften wohl nicht zutreffend sein (529). Heute geht man davon aus, *daß ein Östrogenmangel bei Diabetes keine ätiologische Rolle spielt.* Es wurde sogar gefunden, daß bei postmenopausalen Frauen mit insulinabhängigem Diabetes die urinäre Ausscheidung von Östradiol, Östron und Östriol erhöht ist (731).

Andererseits ist bekannt, *daß orale Kontrazeptiva die Glucosetoleranz beeinträchtigen* und einen latenten Diabetes manifest werden lassen können. Im Hinblick auf das erhöhte Risiko eines Diabetes mellitus bei älteren Menschen ist die Wirkung einer Östrogensubstitution auf den Glucosemetabolismus postmenopausaler Frauen von großer Bedeutung.

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen über den Einfluß der Menopause oder des Alters auf einzelne Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels. Dabei wurde deutlich, daß sich die Glucose-, Insulin- und Glucagonspiegel gesunder postmenopausaler Frauen nicht von denen in der Prämenopause unterscheiden (336, 96, 424). Auch im Tolbutamidtest findet man nach der Menopause keine Abweichungen bei den Glucose- und Insulinspiegeln.
Im Gegensatz dazu kommt es mit zunehmendem Alter zu einer *Verschlechterung der Glucosetoleranz im OGTT* (oralen Glucosetoleranztest) mit einem verzögerten und erhöhten Plasmaglucosegipfel (643, 299). Zwar bewegen sich in den ersten Jahren nach der Menopause die Werte bei der Mehrheit der Frauen noch im Normalbereich, doch steigt die Häufigkeit einer verschlechterten Glucosetoleranz bei den mehr als 60 Jahre alten Frauen auf über 50 %, insbesondere bei Vorliegen einer Adipositas (643, 319). Liegen Hinweise auf einen potentiellen Diabetes vor (Diabetes mellitus in der Familienanamnese, Vorgeschichte eines intrauterinen Fruchttodes oder Geburt eines Kindes mit über 4,5 kg Gewicht, Glycosurie, Adipositas), so ist der OGTT noch häufiger beeinträchtigt (319). Die Ursache der altersabhängigen Verschlechterung der Glucosetoleranz hängt vermutlich mit der allmählichen Abnahme der metabolischen Aktivität zusammen. Die glucoseinduzierte Insulinsekretion nimmt mit dem Alter ab; da aber auch die Insulin-Clearance zurückgeht, findet man bei gesunden postmenopausalen Frauen unter einer Glucosebelastung keinen reduzierten Insulinspiegel (629). Eine wichtige Rolle bei der Insulinresistenz spielt wohl eine verschlechterte periphere Glucoseaufnahme, wobei vielleicht die altersabhängige Abnahme des Leber- und Muskelgewebes und damit des Kohlenhydratumsatzes eine Rolle spielt. Denn die Insulinrezeptoren sind nicht verändert (662, 424). Lediglich bei Vorliegen einer Adipositas scheint bei der Verschlechterung des Glucosemetabolismus in den Adipozyten auch eine Störung der Insulinrezeptoren beteiligt zu sein (548).

Die Verschlechterung der Glucosetoleranz bedeutet nicht nur ein erhöhtes Risiko für die Manifestierung eines Diabetes, sondern auch für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen – vor allem dann, wenn die Glucosespiegel chronisch erhöht sind. *Ein hoher Blutzucker ist atherogen*, beeinträchtigt die Kapillargefäße, beschleunigt den Kollagenabbau und führt zu vorzeitigem Zelltod.

Wenn klinische Symptome fehlen, ist die Diagnose eines Diabetes mellitus auf dem Nachweis eines erhöhten Glucosespiegels vor und nach einer Glucosebelastung angewiesen (643). Die Therapie entspricht der bei jüngeren Frauen, wobei auch einer Gewichtsreduktion und einer vermehrten körperlichen Aktivität die entsprechende Bedeutung zukommt.

Eine Östrogenbehandlung führt bei etwa 40 % der Frauen zu einer zeitweiligen Veränderung der Glucosetoleranz, d. h. zu einer verzögerten Insulinreaktion. Beispielsweise verschiebt sich unter einer Therapie mit Äthinylöstradiol der Insulingipfel um 30 Minuten (662). Ausschlaggebend sind Dosis und Wirkungsstärke des Östrogens; *Äthinylöstradiol und konjugierte Östrogene beeinflussen die Glucosetoleranz mehr als Östradiolvalerat*. Allerdings sind die Ergebnisse zum Teil sehr widersprüchlich. Während 2 mg Östradiolvalerat keine Veränderung bewirken (507, 896, 841), fanden die meisten Untersucher unter der Behandlung mit 1,25 mg konjugierter Östrogene oder 50 μg Äthinylöstradiol eine leichte Verschlechterung der Glucosetoleranz, wobei aber alle Werte im Normalbereich lagen (507, 662, 896, 862). Auch die Nüchternglucosespiegel sind meist nicht verändert

(896, 841, 862). Die Beurteilung des Östrogeneffekts ist deshalb so schwierig, weil die Frauen sehr unterschiedlich reagieren und weil auch die Dauer der Therapie eine wichtige Rolle spielt. Die meisten abnormalen OGTT treten nämlich zwischen dem ersten und dritten Behandlungsmonat auf und normalisieren sich meistens wieder bis zum neunten Monat. Nur bei wenigen Patientinnen bleibt die Störung auch nach Absetzen der Östrogene bestehen; in diesen Fällen handelt es sich um einen latenten Diabetes (662).

Im allgemeinen *führt eine niedrig dosierte Substitutionstherapie mit natürlichen Östrogenen nicht zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz*, selbst nach mehrjähriger Behandlung, und sogar adipöse Frauen zeigen eine normale Glucose- und Insulinreaktion. Trotzdem müssen die Patientinnen bei Vorliegen von Diabetesrisikofaktoren (Familienanamnese, geburtshilfliche Vorgeschichte, Adipositas) eingehend überprüft werden. Normalerweise ist eine leicht reduzierte Glucosetoleranz keine Kontraindikation für die Verschreibung von Östrogenen, denn bei schweren postmenopausalen Symptomen überwiegt der Vorteil der Östrogenbehandlung das Risiko (507). Allerdings ist eine sorgfältige Überwachung mit einem OGTT in Abständen von 6 oder 12 Monaten geboten. Auch ein manifester Diabetes stellt keine absolute Kontraindikation für eine Östrogensubstitution in der Peri- und Postmenopause dar (662).

Über den Einfluß einer zyklischen zusätzlichen Gestagengabe auf den OGTT ist wenig bekannt, obwohl man von den Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva ableiten kann, daß auch die Gestagene den Kohlenhydratstoffwechsel verändern. Progesteron verschlechtert die Glucosetoleranz und die synthetischen Gestagene, sowohl die Progesteron- als auch die Nortestosteronderivate, können die Glucose- und Insulinspiegel erhöhen. Vermutlich dürften aber auch hier die Dosis und Therapiedauer entscheidend sein.

Atherosklerose und Herzerkrankungen

Die Atherosklerose ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. In den USA geht etwa die Hälfte der Sterbefälle auf eine fortschreitende Verengung der Arterien zurück, die sich allmählich durch Einlagerung von Cholesterin in die Gefäßwände entwickelt und schließlich bei einem thrombotischen Verschluß zum Herzinfarkt oder Schlaganfall führt.

Auch wenn die Ernährung eine entscheidende Rolle in der Ätiologie der Atherosklerose spielt und andere Faktoren wie Rauchen, Hochdruck und Diabetes beteiligt sind, so deutet eine Reihe von epidemiologischen Daten darauf hin, daß auch die Sexualsteroide das Auftreten koronarer Herzerkrankungen beeinflussen. Allerdings lassen sich die z. B. mit dem Ausfall der Östrogene zusammenhängenden Veränderungen innerhalb des kardiovaskulären Systems nur sehr schwer von dem atherosklerotischen Prozeß abgrenzen, der mit dem Altern verbunden ist.

Da aber die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen deutlich seltener ist als bei Männern und erst nach der Menopause in verstärktem Maße ansteigt (326, 456), könnte man daraus ableiten, daß von der Ovarfunktion bzw. von den Östrogenen ein gewisser Schutzeffekt ausgeht. Das Risiko eines Herzinfarktes steigt nämlich nach bilateraler Ovarektomie – allerdings mit einer Latenzzeit von mindestens 10 Jahren – auf insge-

samt etwa das Dreifache an. Je früher die Menopause eintritt, desto größer ist das Risiko: Erfolgt nämlich die Ovarektomie vor dem 35. Lebensjahr, dann beträgt das Risiko das 7,7fache; wird sie nach dem 45. Lebensjahr durchgeführt, nur das 1,3fache (774). Auch bei vorzeitigem Eintreten der natürlichen Menopause ist die Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen erhöht (326, 529). Die Zahl der Todesfälle aufgrund von Koronarerkrankungen ist bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 45 und 54 Jahren mehr als doppelt so hoch wie bei prämenopausalen Frauen (326). Möglicherweise ist sogar durch eine Hysterektomie das Risiko einer Herzerkrankung trotz Erhaltung der Ovarien erhöht (326, 140).

Untersuchungen an Koronararterien verstorbener Frauen bestätigen, daß es im Vergleich zu Frauen mit natürlicher Menopause nach einer Ovarektomie zu einer beschleunigten atherosklerotischen Verengung der Gefäße kommt (Abb. **58**), die um so stärker in Erscheinung tritt, je länger die Operation zurückliegt. *In besonderem Maße gefährdet sind Frauen, die vor dem 40. Lebensjahr ovarektomiert werden;* im Durchschnitt kommt es nach 15 Jahren zu einer übermäßig starken Atherosklerose. Dementsprechend tritt bei

Verengung des Lumens der Koronararterien	normale Frauen	ovarektomierte Frauen
0 %	30	20
bis 49 %	40	28
50–89 %	7	13
90–99 %	3	14
100 %	0	5
	80	80

Abb. **58** Ausmaß der Atherosklerose in den Koronararterien postmenopausaler Frauen: Vergleich zwischen ovarektomierten Patientinnen und Frauen mit natürlicher Menopause (685).

diesen Frauen ein Myokardinfarkt viermal so häufig auf wie bei Frauen mit normaler Menopause (685). Ein deutlicher Hinweis auf das höhere Myokardinfarktrisiko bei einem Östrogenmangel geht von dem Befund aus, daß bei 20 % der Frauen mit klimakterischen Beschwerden ein ischämisches EKG-Muster vorliegt, während 40- bis 50jährige Frauen ohne vasomotorische Symptomatik nur zu 9 % betroffen sind (938). Im übrigen besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen eines ischämischen EKG-Musters und einem Hochdruck (938).

In welcher Weise die Sexualsteroide die Entwicklung der Atherosklerose beeinflussen, ist noch nicht ganz geklärt. Mit großer Wahrscheinlichkeit dürften dabei jedoch die Veränderungen bei den Plasmaspiegeln und der Zusammensetzung der Lipoproteine eine entscheidende Rolle spielen. Darüber hinaus deuten tierexperimentelle Befunde auf einen *direkten schützenden Effekt der Östrogene auf die Wände der Arterien hin.* Östradiol verhindert nämlich die Hypertrophie und Hyperplasie des vaskulären Endothels, die von einem Hochdruck ausgelöst werden (998), und in den Endothelzellen der Gefäße hat man Östrogenrezeptoren nachweisen können (173).

Zusammenhang mit dem Plasmaspiegel der Lipoproteine

Eine Vielzahl von Untersuchungsergebnissen deutet darauf hin, *daß hohe HDL-Spiegel einen gewissen Schutz vor koronaren Erkrankungen bieten.* Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt das Risiko um so mehr an, je niedriger die Plasmakonzentration des HDL-Cholesterins ist (Abb. **59**) (325, 522). Dagegen bedeutet ein hoher LDL-Spiegel ein vermehrtes Risiko für Herzerkrankungen, denn die Häufigkeit des Myokardinfarktes und anderer Koronarerkrankungen nimmt mit steigenden LDL-Cholesterinspiegeln zu (522). Vergleicht man die altersabhängigen Durchschnittswerte der Lipoproteine bei Frauen mit denen der Männer, so fällt auf, daß das Gesamtcholesterin, das LDL- und

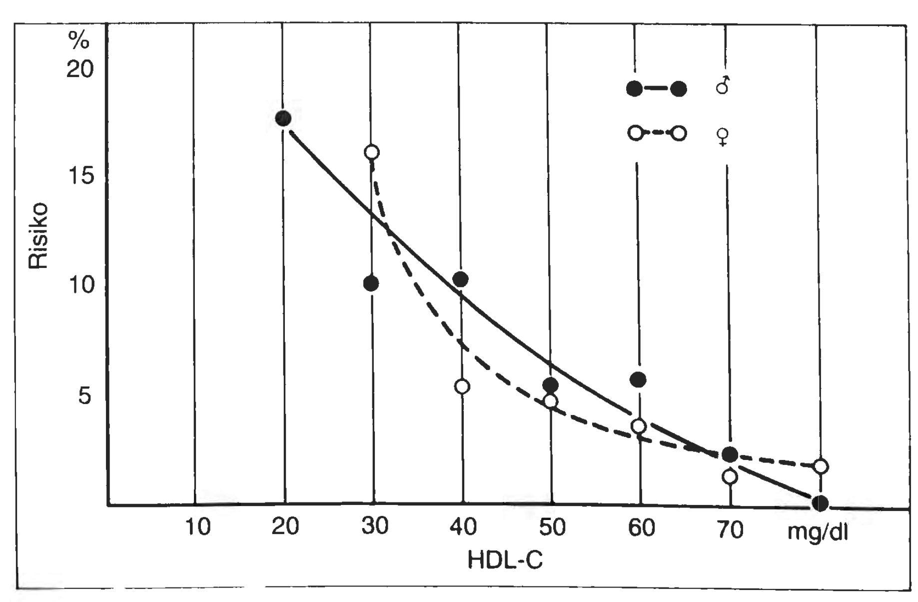


Abb. **59** Korrelation zwischen der Serumkonzentration des HDL-Cholesterins und der Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen (522, 325).

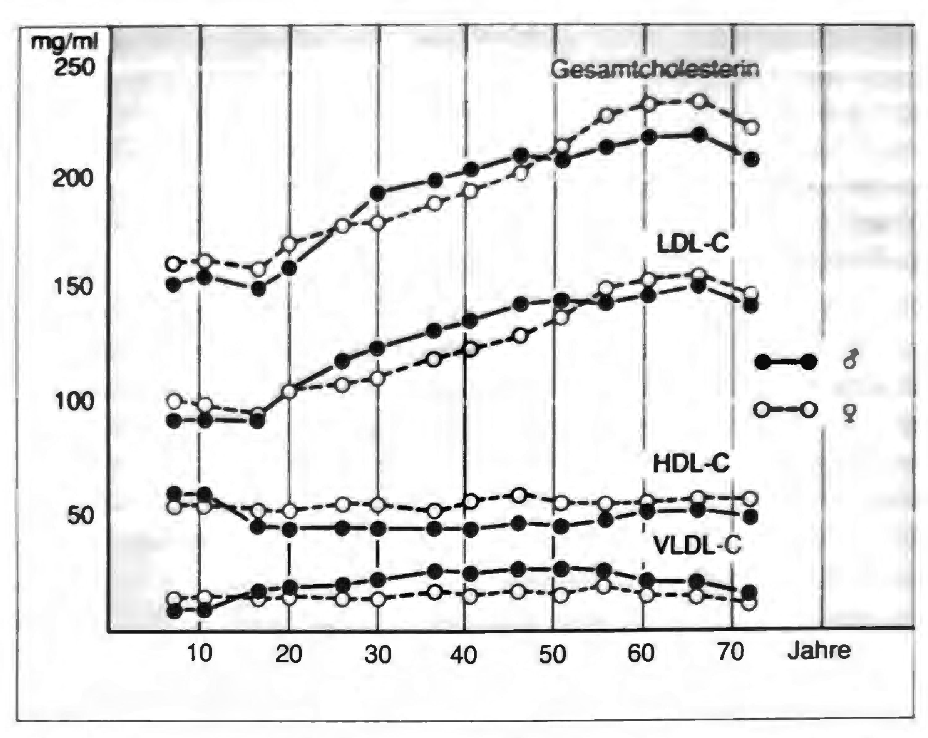


Abb. **60** Altersabhängige Veränderungen der Serumkonzentrationen des Gesamtcholesterins, des HDL-Cholesterins, des LDL-Cholesterins und des VLDL-Cholesterins (522).

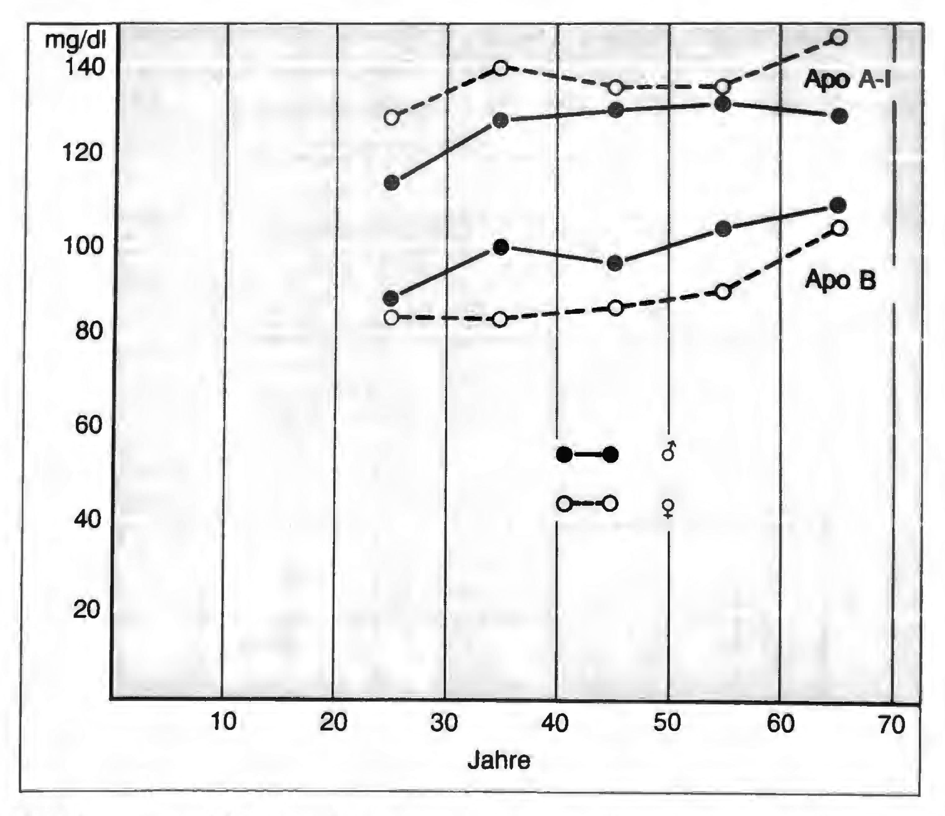


Abb. **61** Altersabhängige Veränderungen der Serumkonzentrationen der Apolipoproteine A-I und B (43).

VLDL-Cholesterin bei Frauen vor der Menopause eindeutig niedriger ist als bei Männern und erst in der Postmenopause deren Niveau erreicht oder überschreitet (Abb. **60**) (522). Auch der Plasmaspiegel des Apolipoproteins B, das ein wichtiger Bestandteil des atherogenen LDL darstellt, ist bei Frauen deutlich niedriger als bei Männern (Abb. **61**) (43). Andererseits sind sowohl das HDL-Cholesterin als auch dessen wichtigster Bestandteil, das Apolipoprotein A-I, vor der Menopause deutlich höher als bei Männern (Abb. **60** und Abb. **61**) (43, 522).

Damit entsprechen die altersabhängigen Verlaufskurven der Lipoproteinkonzentrationen im Plasma von Männern und Frauen dem jeweiligen Risiko einer koronaren Herzerkrankung und lassen einen *Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Fettstoffwechsels nach der Menopause und dem Anstieg der Herzerkrankungen in der Postmenopause wahrscheinlich werden*. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, daß nach bilateraler Ovarektomie das Gesamtcholesterin und die Gesamttriglyceride um 15 bis 20 % ansteigen und sich das LDL-Cholesterin sogar verdoppelt, während der HDL-Cholesterinspiegel um 20 % abfällt (s. Tab. **27**) (112, 86, 725, 573). Ähnliches gilt für die Veränderungen nach der natürlichen Menopause (690). Umgekehrt lassen sich diese Verschiebungen innerhalb des Lipoproteinmusters durch eine Östrogentherapie teilweise wieder rückgängig machen.

Bei Männern mit Hyperlipoproteinämie (Typ II) wurde festgestellt, daß eine Verringerung des Gesamtcholesterins um nur 8 % und des LDL-Cholesterins um 12 % durch eine Therapie mit Cholestyramin die Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen um 19 % reduziert (538). Eine Verminderung des Gesamt- bzw. LDL-Cholesterins um 25 % bzw. 35 % halbiert sogar das Risiko (Abb. **62**). Unabhängig davon scheint auch eine Erhöhung des HDL-Cholesterins die Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen zu reduzieren (538).

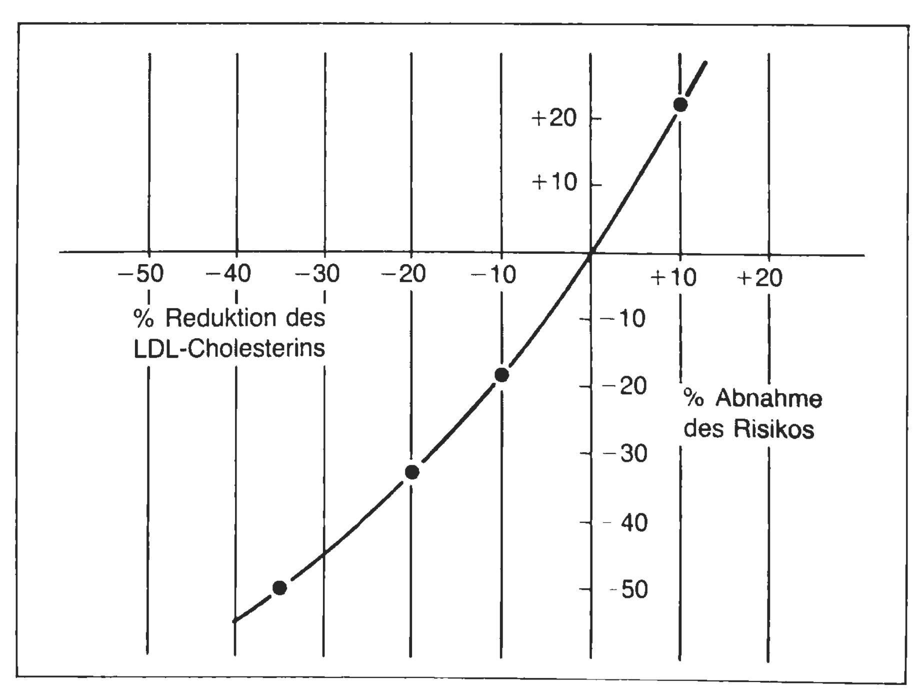


Abb. **62** Die Wirkung einer Abnahme des LDL-Cholesterinspiegels (durch Behandlung mit Cholestyramin) auf die Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen (538).

Insgesamt bestätigt diese Untersuchung den Verdacht, daß erhöhtes LDL-Cholesterin und damit auch erhöhtes Gesamtcholesterin in erster Linie für die Entwicklung der Atherosklerose bzw. der koronaren Herzerkrankungen verantwortlich ist. Aus diesem Grunde sind alle – auch geringfügige – positive Veränderungen, die durch eine Hormonbehandlung bei den Lipoproteinen erzielt werden (z. B. Senkung des LDL-Cholesterins), als vorteilhaft zu betrachten, während negative Veränderungen der Lipoproteinspiegel (z. B. Abfall des HDL-Cholesterins) vermieden werden sollten. Dabei ist zu beachten, daß einzelne Angaben über ein bestimmtes Lipoprotein ohne Kenntnis der anderen Parameter häufig nur eine geringe Aussagekraft besitzen oder sogar ein falsches Bild vermitteln können.

Lipoproteine

Die im Plasma vorkommenden *Lipoproteine* unterscheiden sich in der Größe und Zusammensetzung und weisen daher verschiedene spezifische Gewichte auf. Diese Unterschiede benutzt man zur Klassifizierung, zumal die einzelnen Lipoproteingruppen bestimmte Funktionen beim Fettstoffwechsel ausüben. Bei den Lipoproteinen handelt es sich um scheiben- bis kugelförmige Partikel, die in ihrem Innern vor allem Cholesterinester (mit langkettigen Fettsäuren verestertes Cholesterin) und Triglyceride enthalten. Um diesen öligen Kern liegt ein einschichtiger Mantel aus Phospholipiden und freiem Cholesterin, das für die Festigkeit der Außenmembran verantwortlich ist. Die Phospholipide und das Cholesterin haben dabei ihre hydrophile Seite nach außen gerichtet, so daß die Partikel wasserlöslich sind. Außerdem findet man in der Hülle Proteinmoleküle, die Apolipoproteine, eingelagert, die wichtige Funktionen bei der Bindung an Rezeptoren oder an Enzymen ausüben und die metabolische Rolle der Lipoproteine bestimmen.

Die Chylomikronen sind die größten im Blut vorhandenen Lipoproteine. Sie haben die geringste Dichte, da sie zu fast 85 % aus Triglyceriden bestehen. Sie werden im Dünndarm gebildet und repräsentieren den exogenen Weg des Fetttransports. Aufgrund ihrer Größe findet man sie nicht im Plasma, denn sie werden beim Stehen des Blutes in einer oben schwimmenden Schicht abgeschieden. Sie enthalten überwiegend Triglyceride (TG) (84,5 %), daneben noch 6,5 % Phospholipide (PL), 4,5 % Cholesterin (C) sowie 4,5 % Proteine, nämlich die Apolipoproteine Apo A-I (0,3 %), Apo A-II (0,15 %), Apo B_{48} (1 %), Apo C-I (0,5 %), Apo C-II (0,5 %), Apo C-III (2 %) und Apo E.

VLDL (Very-Low-Density Lipoprotein) ist zwar 10- bis 20mal kleiner als die Chylomikronen, stellt aber das größte und leichteste Plasmalipoprotein dar. Sein Anteil an der Gesamtmasse der Plasmalipoproteine beträgt 12 %, und es ist im wesentlichen für den Triglyceridtransport beim endogenen Weg verantwortlich. Es besteht aus TG (52 %), PL (15,5 %), C (15 %) sowie zu 11 % aus Proteinen, nämlich Apo B_{100}(4 %), Apo C-I (0,6 %), Apo C-II (1,2 %), Apo C-III (3,6 %) und Apo E (1,6 %) (Abb. **63**).

LDL (Low-Density Lipoprotein) ist weniger als halb so groß wie VLDL, hat aber eine größere Dichte und stellt etwa die Hälfte der gesamten Plasmalipoproteine. LDL ist für 66 bis 75 % des gesamten Cholesterintransports verantwortlich, und zwar versorgt es die verschiedenen Organe und Körperregionen mit Cholesterin aus der Leber. Es besteht aus C (52 %), PL (19 %), TG (9 %) und zu 20 % aus Proteinen, nämlich Apo B_{100} (19,5 %) und Apo E (0,5 %).

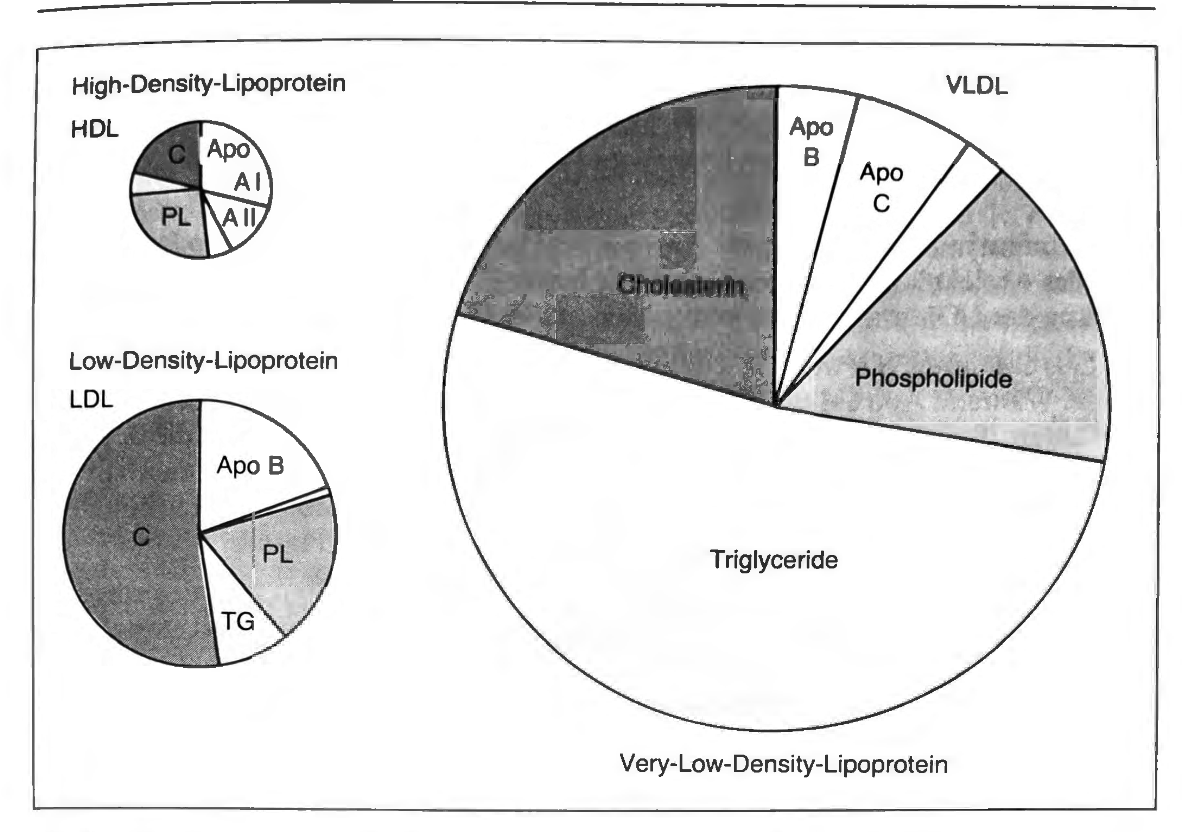


Abb. **63** Größenvergleich und Zusammensetzung der Lipoproteine.

HDL (High-Density-Lipoprotein) ist das kleinste Plasmalipoprotein, das aber aufgrund seines hohen Proteinanteils die größte Dichte aufweist. Es ist mit 37 % an der Gesamtmasse der Plasmalipoproteine beteiligt. Seine Aufgabe besteht darin, verschiedene Bestandteile der Lipoproteine, insbesondere Cholesterin, im Blut und von den Gefäßwänden aufzusammeln und zur Leber zu transportieren. Es besteht aus PL (25,5 %), C (20 %), TG (5,5 %) und zu 49 % aus Proteinen, nämlich Apo A-I (29 %), Apo A-II (14 %), Apo C (4,5 %) und Apo E (1,5 %). Entsprechend der Aufnahme von Cholesterin bzw. anderer Bestandteile unterscheidet man anhand der Dichte zwischen HDL_1, HDL_2 und HDL_3. Dabei entsteht aus dem scheibenförmigen, schweren HDL_3, welches einen größeren Proteinanteil besitzt, durch Aufnahme von Cholesterin das kugelförmige, leichtere HDL_2. HDL_3 besteht aus Apoprotein (62 %), C (15 %), TG (5 %) und PL (18 %), während HDL_2 aus Apoprotein (44 %), C (21 %), TG (6 %) und PL (29 %) zusammengesetzt ist.

Die Apolipoproteine: Die für die verschiedenen Funktionen der Lipoproteine notwendigen Proteinbestandteile nennt man Apolipoproteine.

Apo-A-I aktiviert die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), ein Enzym, welches eine langkettige Fettsäure vom Lecithin auf das Cholesterin überträgt und somit den Cholesterinester bildet. Dieser Vorgang ist sehr wichtig für die Regulation der Flüssigstruktur der Zellmembranen und deren Festigkeit, die vom Cholesterin beeinflußt wird, sowie für alle Transportvorgänge des Cholesterins, die praktisch immer in Form des Cholesterinesters erfolgen. Apo-I bildet mit der LCAT einen Komplex, der freies Cholesterin mit hoher Affinität bindet.

Apo A-II verstärkt diese Bindungskapazität des Apo A-I; das Verhältnis Apo A-I/Apo A-II beträgt 2 : 1. Sowohl Apo A-I als auch A-II werden überwiegend im Dünndarm, aber auch in der Leber gebildet. Durch Anlagerung von PL entstehen Komplexe, die Cholesterinester aufnehmen können und somit den Kristallisationspunkt des HDL darstellen.

Apo B kommt in zwei Formen vor: Apo B_{100} wird in der Leber gebildet, Apo B_{48} (das nur 48 % des Molekulargewichts des Apo B_{100} besitzt) im Dünndarm. Beide sind für die Bindung des LDL und der Chylomikronen an die LDL-Rezeptoren verantwortlich.

Apo C-I, C-II und *C-III* werden in der Leber gebildet und steuern den Metabolismus der Lipide. Während Apo C-I die LCAT aktiviert und damit die Veresterung des Cholesterins fördert, aktiviert Apo C-II die Lipoproteinlipase und fördert dadurch die Spaltung der Triglyceride, die im VLDL und in den Chylomikronen enthalten sind, innerhalb des Fett- und Muskelgewebes. Apo C-III dagegen hemmt die Lipoproteinlipase; ein Überschuß an Apo C-III führt deshalb zu einem Anstieg der TG im Plasma.

Apo E ist für die Bindung des Lipoproteins an die LDL-Rezeptoren verantwortlich; es sorgt dafür, daß das während des Abbaus von VLDL als Übergangsprodukt entstehende IDL (Intermediate-Density Lipoprotein), sofern es nicht in LDL übergeht, mit hoher Affinität in der Leber gebunden und eliminiert wird (116).

Bedeutung der Lipoproteine

Die Hauptaufgabe der Lipoproteine ist *der Transport von Triglyceriden und Cholesterin* entweder vom Dünndarm zum Muskel- und Fettgewebe bzw. zur Leber (exogener Weg) oder von der Leber zum Muskel- und Fettgewebe bzw. zu den verschiedenen Organen (endogener Weg).

Exogener Weg: Das Nahrungsfett wird im Dünndarm unter Mithilfe der Gallensäure emulgiert und durch Pankreasenzyme gespalten. Die entstehenden Fettsäuren, Mono- und Diglyceride sowie Cholesterin werden von den Mukosazellen des Intestinums aufgenommen. Nach der hier erfolgten Resynthese lagern sich die Triglyceride mit Phospholipiden, dem Apolipoprotein B_{48} sowie anderen vom Darm gebildeten Apolipoproteinen (Apo A-I, C-II und E) und Cholesterin zu komplexen Lipoproteinen zusammen, nehmen weitere Lipide auf und gelangen als *Chylomikronen* unter ständiger Größenzunahme über die Lymphe in den Blutstrom. Dabei transportieren sie gleichzeitig die fettlöslichen Vitamine A, D und E in die verschiedenen Bereiche des Organismus. In den Kapillaren des Fett- und Muskelgewebes aktiviert das auf der Oberfläche der Chylomikronen vorhandene Apo C-II ein an der Endothelwand lokalisiertes Enzym, die Lipoproteinlipase, die 80 % der Triglyceride und 50 % der Phospholipide des Chylomikrons spaltet, so daß die Spaltprodukte von den Zellen aufgenommen werden können. Hier dienen die Fettsäuren als Energiesubstrat und werden bei einem Überangebot in den Adipozyten als Triglyceride gespeichert.

Die nun stark cholesterinhaltigen Überreste der Chylomikronen (Remnants) werden anschließend in der Leber relativ rasch aus dem Kreislauf eliminiert. Ein Teil des aufgenommenen Cholesterins wird von den Hepatozyten in Gallensäuren umgewandelt und dient zur Unterstützung der intestinalen Fettaufnahme. Die Chylomikronen sind nicht

atherogen. Die Lipolyse der Chylomikronen beeinflußt aber indirekt das HDL, da einige bei ihrem Abbau freiwerdenden Bestandteile, insbesondere die Apolipoproteine A und C, für die Funktion des HDL von Bedeutung sind.

Endogener Weg: Die Bildung des *VLDL* in der Leber beginnt mit der Synthese des Apolipoproteins B_{100}, der Anlagerung von Phospholipiden und endet mit der Aufnahme von Triglyceriden, Cholesterinestern und anderen Apolipoproteinen (vor allem von Apo E). Das VLDL dient in erster Linie zur Versorgung mit Triglyceriden als Energieträger, welche in der Leber aus Kohlenhydraten entstehen. Wie im Falle der Chylomikronen werden die Triglyceride im Fett- und Muskelgewebe von der Lipoproteinlipase bzw. in der Leber selbst von der hepatischen Lipoproteinlipase gespalten – es entstehen freie Fettsäuren –, wobei ein großer Teil der Triglyceride die VLDL-Partikel verläßt. Die geschrumpfte Lipidkugel ist nun relativ reich an Cholesterinestern, hat aber seine beiden Apolipoproteine B_{100} und E behalten und wird als Lipoprotein mittler Dichte (Intermediate-Density Lipoprotein = IDL) bezeichnet. Etwa die Hälfte dieses IDL verschwindet ziemlich schnell aus dem Kreislauf, indem es über sein Apo E sehr fest von LDL-Rezeptoren in der Leber gebunden und abgebaut wird. Die nicht von der Leber eliminierten IDL-Partikel dissoziieren allmählich das Apolipoprotein E ab und gehen dadurch in das *LDL* über, dessen Hauptaufgabe nun darin besteht, die Zellen des Organismus mit Cholesterin zu versorgen.

Zwar können nahezu alle Zellen selbst Cholesterin synthetisieren, das überwiegend für den Bau der Zellmembranen benötigt wird. Es dient aber auch als Präkursor für die Steroidhormone und die Gallensäuren, weshalb verschiedene Organe einen hohen Cholesterinbedarf haben, insbesondere die Nebennierenrinde, die Gonaden, die Leber sowie Zellen mit hoher Teilungsrate. In den Tertiärfollikeln versorgt das LDL die Granulosazellen mit Cholesterin und fördert die Progesteronproduktion.

Das LDL gelangt in die Zielzellen durch eine rezeptorgekoppelte Endozytose, d. h. nach Bindung des LDL mit Hilfe des Apo B_{100} an den Rezeptor wird die LDL-Partikel in die Zelle eingeschleust. Dort wird sie von Lysosomen aufgenommen, zerlegt und die Cholesterinester gespalten. Das freie Cholesterin verläßt das Lysosom und steht zur Verfügung. Gleichzeitig reguliert es aber auch den Gehalt der Zelle an Cholesterin, indem es bei entsprechend hoher Konzentration die Neusynthese des Cholesterins in der Zelle hemmt sowie die Synthese der LDL-Rezeptoren supprimiert (116). Darüber hinaus kann es nach Veresterung durch die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) in Fetttröpfchen als Cholesterinester gespeichert werden. Gelangt aber zuviel Cholesterin in die Zellen, so werden die LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche stark reduziert. Infolge des Rezeptormangels wird nun zu wenig LDL aus dem Kreislauf eliminiert und der LDL-Spiegel steigt an. Weil aber die Zellen bei hohen LDL-Konzentrationen im Plasma das LDL unter Umgehung des Rezeptormechanismus aufnehmen können, kommt es zu einer unkontrollierten Anreicherung von Cholesterin insbesondere in den Zellen der Gefäßwände. *Dies ist der Ausgangspunkt der Atherosklerose.*

An schadhaften Stellen des Endothels, welches das Innere der Gefäßwände auskleidet, dringen LDL, IDL und Blutplättchen ein. Dabei dürften Makrophagen eine wesentliche Rolle spielen, indem sie die Lipoproteine aufnehmen, in „Schaumzellen“ übergehen und in die Intima einwandern, wo sie dann absterben. Durch den Zerfall der LDL-angereicherten Schaumzellen lagert sich immer mehr Cholesterin ab und bildet allmählich

mit den Zellen und Zerfallsprodukten ein Atherom. *Durch die Verengung des Blutgefäßes kann an dieser Stelle eine Thrombose ausgelöst werden.* Inwieweit Prostazyklin (PGI_2) und Thromboxan, die vermutlich von den Östrogenen beeinflußt werden, bei solchen Vorgängen beteiligt sind, ist nicht geklärt. In atheromatösen Gefäßen ist die Produktion des Prostazyklins, das eine vasodilatorische Wirkung hat, erniedrigt, während die des Thromboxans (PGA_2), das vasokonstriktorische Eigenschaften aufweist, erhöht ist.

Der Entstehung atheromatöser Ablagerungen entgegengerichtet ist die Funktion des HDL. Es besitzt nämlich die Fähigkeit, Cholesterin, Phospholipide und andere Bestandteile der Lipoproteine, die während der Lipolyse im Fett- und Muskelgewebe und in der Leber innerhalb der Kapillargefäße anfallen, aufzunehmen und in die Leber zu transportieren (Scavenger-Mechanismus = Straßenfegerfunktion). Zunächst wird in der Leber das naszierende HDL gebildet, das durch den Austausch von Apoproteinen und Lipiden aus anderen Lipoproteinen in das HDL_3, ein scheibenförmiges Gebilde, übergeht. Es enthält überwiegend Proteine, vor allem Apo A-I, A-II und C-I, und besitzt deshalb eine höhere Dichte. Dieses HDL_3 nimmt in den Kapillaren des Fett- und Muskelgewebes einen großen Teil der Apolipoproteine, des Cholesterins und der Phospholipide auf, die während der Lipolyse der triglyceridreichen Chylomikronen und VLDL-Partikel freigesetzt werden. Wichtig ist dabei die Aufnahme des Apo A-I und A-II, wodurch die Kapazität zur Veresterung des Cholesterins erhöht wird. Denn das Apo A-I aktiviert die LCAT, während das Enzym mit der HDL-Partikel einen Komplex bildet, und das an den Zellwänden befindliche Cholesterin wird mit einer langkettigen, ungesättigten Fettsäure, die aus dem Lecithin stammt, verestert. Der Cholesterinester sowie Phospholipide werden von dem HDL_3 inkorporiert, welches allmählich eine kugelförmige Gestalt annimmt und in das HDL_2 übergeht, das aufgrund des erhöhten Lipidgehalts eine geringere Dichte hat. Die Zunahme des HDL_2 macht sich in einem Anstieg des gesamten HDL bemerkbar. Das HDL_2 ist in der Leber der bevorzugte Angriffspunkt der hepatischen Lipoproteinlipase, die an der luminalen Oberfläche der Endothelzellen der Leber lokalisiert ist und die im HDL_2 enthaltenen Phospholipide und Triglyceride spaltet (903).

Durch die Abgabe dieser Lipide sowie des Cholesterins schrumpft die Partikel und wird wieder zum HDL_3 (835). Da zwischen dem HDL und anderen Lipoproteinen ein ständiger Austausch von Lipiden und Apoproteinen möglich ist, wird das Cholesterin, das in Form seines Fettsäureesters besonders leicht austauschbar ist, auch auf anderem Wege aus dem HDL_2 entfernt. Ein großer Teil der Cholesterinester wird nämlich an das IDL abgegeben und gelangt so entweder sehr rasch in die Hepatozyten oder er findet sich im LDL wieder, mit dem er in die Zielzellen gelangt. Das von den Hepatozyten aufgenommene Cholesterin wird größtenteils in Gallensäuren umgewandelt.

Das im HDL vorhandene Cholesterin ist sicher nicht atherogen. Es ist aber immer noch nicht geklärt, ob HDL wirklich einen Schutzeffekt ausübt oder ob es nur eine bestimmte Stoffwechselsituation widerspiegelt. Denn ein Anstieg des HDL beruht in erster Linie auf einer Zunahme des HDL_2, d.h. auf einer gesteigerten Aufnahme von Cholesterin und Phospholipiden, die bei der Lipolyse der Chylomikronen und des VLDL anfallen, in die HDL_3-Partikel. Wenn nämlich die Aktivität der Lipoproteinlipase im Fett- und Muskelgewebe aufgrund eines erhöhten VLDL-Angebots zunimmt, steigen auch die Serumspiegel von HDL_2-C, HDL_2-PL und HDL_2-Protein an (891). Beispielsweise kommt es beim Leistungssport durch den erhöhten Energiebedarf zu einem verstärkten Abbau des triglyceridreichen VLDL in den Muskelzellen und infolgedessen zu einem Anstieg des

HDL. Allerdings dürfte dabei vor allem die beschleunigte Spaltung der Triglyceride, die zu einer Senkung der Triglyceridspiegel führt, für die günstige Wirkung des Sports verantwortlich sein.

Wahrscheinlich kommt dem LDL-Spiegel für die Beurteilung des Myokardrisikos eine größere Bedeutung zu als dem HDL-Spiegel. Denn bei Überschreiten einer bestimmten Plasmakonzentration des LDL beginnt die unkontrollierte LDL-Aufnahme in die Intima der Gefäße und damit die Bildung von Atheromen. Diese Wirkung pathologisch erhöhter LDL-Spiegel kann vermutlich auch nicht durch eine Steigerung des HDL ausgeglichen werden.

Einfluß der Sexualsteroide auf den Lipoproteinmetabolismus

Ausgehend von einer Steigerung der Neusynthese der Apolipoproteine A-I und B stimulieren die Östrogene – vor allem bei oraler Applikation – die intestinale und hepatische Synthese der Lipoproteine (801, 258). Auch die Synthese der Triglyceride in der Leber nimmt zu. Infolgedessen kommt es zu einem Anstieg aller Komponenten des VLDL und HDL (801). Es ist deshalb fraglich, ob ein erhöhter Triglyceridspiegel an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt ist. Bei Vorliegen eines bestimmten familiären Defektes des Lipoproteinmetabolismus (Typ V) kann aber eine massive Hypertriglyceridämie zur Pankreatitis und zu anderen Komplikationen führen (451).

Die Parallelität zwischen VLDL und HDL beruht darauf, daß ein Anstieg des VLDL zu einer Zunahme der Lipolyse der VLDL-Lipide durch die Lipoproteinlipase führt. Der gesteigerte Katabolismus des VLDL stellt dem HDL_3 mehr Material (Apolipoproteine, Phospholipide, Cholesterin) zum Abtransport zur Verfügung; es entsteht mehr lipidreiches HDL_2, so daß insgesamt der HDL-Spiegel ansteigt. Das HDL_3 bleibt praktisch unverändert.

Die Zunahme der Lipolyse im Fett- und Muskelgewebe hängt nicht mit einer direkten Aktivierung der hier lokalisierten Lipoproteinlipase durch die Östrogene, sondern mit dem verstärkten Substratangebot zusammen. Die Sexualsteroide beeinflussen weder dieses Enzym noch die LCAT, welche das Cholesterin mit langkettigen ungesättigten Fettsäuren verestert (903, 904, 902).

Dagegen wird die hepatische Lipoproteinlipase, welche die Triglyceride und Phospholipide spaltet, die mit dem HDL_2 und VLDL in die Leber gelangen, von den Sexualsteroiden erheblich beeinflußt. Östrogene inhibieren dieses Enzym, so daß es zu einem Anstieg der Phospholipid-, Triglycerid- und Cholesterinkomponenten des VLDL und des HDL, insbesondere des HDL_2, kommt.

Die Tatsache, daß Frauen einen höheren HDL_2- und einen niedrigeren HDL_3-Spiegel als Männer aufweisen, bringt man mit diesen Mechanismen in Verbindung. Denn Frauen haben eine niedrigere Aktivität der hepatischen Lipoproteinlipase als Männer, so daß der Abbau bzw. Übergang des HDL_2 in HDL_3 reduziert ist.

Der Wirkung der Östrogene entgegengerichtet ist der Einfluß der *Androgene, Anabolika und der vom Nortestosteron abstammenden Gestagene.* Sie aktivieren die hepatische Lipoproteinlipase und fördern dadurch den Abbau von HDL und VLDL in der Leber (903, 902). Infolgedessen nimmt neben dem VLDL- auch der HDL_2-Spiegel ab, so daß es bei

gleichbleibendem HDL_3 zu einem Abfall des HDL kommt. Aufgrund der verstärkten Lipolyse der VLDL-Triglyceride steigt jedoch der Spiegel des LDL an, welches aus dem VLDL nach Abgabe der Triglyceride (über die Zwischenstufe IDL) entsteht. Darüber hinaus hemmen die Androgene und Androgenderivate auch die Synthese des Apolipoproteins A-I sowie vermutlich die östrogeninduzierte Synthese der Triglyceride in der Leber.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Östrogenen mit Gestagenen vom Nortestosterontyp entscheiden Typ und Dosis der verwendeten Steroide über die Wirkung des Präparats auf die Lipoproteine. In den meisten Fällen setzt sich die antagonistische Wirkung dieser Gestagene gegenüber den relativ schwach wirksamen natürlichen Östrogenen durch.

Im Gegensatz dazu verändern Progesteronderivate die hepatische Lipoproteinlipase kaum, so daß der Effekt der Östrogene nicht wesentlich beeinflußt wird (902).

Die Sexualsteroide verändern auch die Zusammensetzung der Phospholipide. Einerseits stimulieren die Östrogene die hepatische Produktion von Lecithin, andererseits kommt es – weil die hepatische Lipoproteinlipase auch eine gewisse Phospholipase-A-Aktivität aufweist – unter Östrogeneinfluß zu einer Zunahme des Lecithins und Cephalins und zu einer Abnahme des Lysolecithins. Gestagene vom Nortestosterontyp haben den gegenteiligen Effekt. Auch der prozentuale Anteil der gesättigten und ungesättigten Fettsäuren im Lecithin und bei den Cholesterinestern verändert sich (595, 356, 594, 843). Die Bedeutung dieser Veränderungen ergibt sich aus der Funktion der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, die aus Position 2 des Lecithins eine ungesättigte Fettsäure abspaltet und damit das freie Cholesterin verestert und transportfähig macht.

Eine weitere wichtige Wirkung der Östrogene im Zusammenhang mit der Atherosklerose ist die Stimulierung der LDL-Rezeptoren in der Leber. Auch Thyroxin fördert die Bildung der LDL-Rezeptoren, die mit zunehmendem Alter abnehmen, und stimuliert die Umwandlung des Cholesterins in Gallensäuren.

Wirkung einer Hormontherapie

Es ist zwar seit langem bekannt, daß die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht, wobei man früher fälschlicherweise der Östrogenkomponente die Hauptverantwortung gab. Im Gegensatz dazu haben Untersuchungen der letzten Jahre ergeben, *daß eine langfristige Östrogensubstitution die Häufigkeit von koronaren Herzerkrankungen bzw. Todesfällen* wegen ischämischer Herzerkrankungen bei postmenopausalen bzw. hypoöstrogenen Frauen nicht erhöht, sondern *sogar reduziert* (779, 123, 51, 360). Dagegen ist das Risiko einer subarachnoidalen Blutung und anderer zerebraler Insulte durch eine Östrogensubstitution nicht verändert.

Insgesamt wird das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch eine Östrogentherapie im Vergleich zu unbehandelten Frauen um 60 % gesenkt, wobei der Effekt bei ovarektomierten Frauen noch gravierender ist (123). Eine andere Studie zeigte, daß die Behandlung mit konjugierten Östrogenen die Häufigkeit von Todesfällen wegen Herzerkrankungen auf die Hälfte reduziert, wobei schon eine Dosis von 0,625 mg ausreichend ist (779). Sogar bei *starken Raucherinnen,* bei denen das Risiko normalerweise mehr als verdreifacht ist, vermindert die Einnahme von Östrogenen die Häufigkeit der Todesfälle

auf 80 % im Vergleich zu unbehandelten Nichtraucherinnen (779). Die Diskrepanz zwischen dem Effekt der oralen Kontrazeptiva und dem der Östrogensubstitution auf die Koronarerkrankungen läßt wohl den Schluß zu, daß nicht die Östrogen-, sondern vor allem die Gestagenkomponente durch eine ungünstige Veränderung der Lipoproteinspiegel für den Anstieg der ischämischen Herzerkrankungen unter der Einnahme der „Pille" verantwortlich ist. Zwar belasten alkylierte Östrogene wie Äthinylöstradiol den hepatischen Metabolismus stärker als andere Östrogene und stimulieren z. B. das Gerinnungssystem; aber selbst bei Dosen von 50 μg werden alle Komponenten des HDL, HDL_2 und VLDL erhöht, während das atherogene LDL-C unverändert bleibt oder sogar reduziert wird (801) (Tab. **27**). *Das bedeutet, daß diese Veränderungen eine Atherosklerose eher verhindern als fördern würden.*

Auch die meisten der sogenannten natürlichen Östrogene beeinflussen die nach der Menopause oder nach einer Ovarektomie angestiegenen Triglyceride, Phospholipide, Cholesterin und LDL-Cholesterin sowie die abgefallenen Werte des HDL-C bzw. HDL_2-C in einem positiven Sinn (Tab. **27**), allerdings nicht so stark wie Äthinylöstradiol; 2 mg Östradiol beeinflussen die Lipidspiegel weniger als 10 μg des synthetischen Östrogens. Während Östriol die Lipoproteine praktisch nicht verändert (HDL-C steigt erst ab einer Dosis von 8 mg an), führt die Einnahme von 1 bis 4 mg mikronisiertem Östradiol oder Östradiolvalerat bzw. von 0,625 bis 1,25 mg konjugierter Östrogene zu einem Anstieg des HDL-C bzw. HDL_2-C um 10 bis 20 %. Dabei ist die Zunahme um so größer, je niedriger der Ausgangswert ist. Der Effekt geht primär auf eine Hemmung der hepatischen Lipoproteinlipase zurück, da das Apo A-I nicht verändert ist. Dagegen ist das LDL-C um 10 bis 20 % reduziert. Die Gesamttriglyceride sind meist infolge einer Zunahme des VLDL erhöht, während das Gesamtcholesterin variabel reagiert, da dem Abfall des LDL-C ein Anstieg des HDL-C gegenübersteht (Tab. **27**).

Die *perkutane Applikation* beeinflußt im Gegensatz zur oralen Einnahme der Östrogene die Lipoproteine weitaus weniger oder gar nicht, da auf diese Weise die primäre Leberpassage vermieden wird. Ähnliches gilt für die vaginale Verabreichung, bei der selbst eine Dosis von 2,5 mg konjugierter Östrogene keinen Einfluß auf den Fettstoffwechsel hat (573). Eine Ausnahme stellt die *subkutane Implantation* von 50 mg Östradiol dar; aufgrund der über Monate permanent hohen Östradiolspiegel kommt es zu einem Anstieg des HDL und zu einer Abnahme des LDL (274, 542, 112, 832). Werden zusätzlich 100 mg Testosteron implantiert, so bleiben die Lipoproteine dagegen nahezu unverändert (122, 112).

Eine hochdosierte Östrogenbehandlung, insbesondere mit Äthinylöstradiol, führt zu einem Anstieg des Gesamtcholesterins und zu einem starken Anstieg der Gesamttriglyceride, der mit einer ähnlich starken Zunahme aller VLDL-Komponenten einschließlich des Apo B verbunden ist. Dies hängt mit der starken Hemmung der hepatischen Lipoproteinlipase zusammen, wodurch der VLDL-Abbau verringert ist. Infolgedessen entsteht auch weniger LDL-C, obwohl Apo B durch eine Steigerung der Neusynthese erheblich zunimmt. Die Hemmung der hepatischen Lipase bewirkt auch den starken Anstieg aller HDL-Komponenten einschließlich des HDL_2-C, während die Zunahme des HDL_3 auf die Steigerung der Neusynthese des Apo A-I zurückgehen dürfte.

Gestagene vom Nortestosterontyp wie Norethisteron oder Norgestrel reduzieren in den meisten Fällen die Gesamt-TG und Gesamt-PL, daneben das HDL-C, das HDL_2-C und

Tabelle **27** Einfluß der Sexualsteroide auf die Plasmakonzentrationen der Lipoproteine bei postmenopausalen Frauen (Veränderungen in Prozent) (C = Cholesterin, TG = Triglyceride, PL = Phospholipide) (112, 122, 125, 161, 159, 189, 190, 86, 257, 259, 356, 371, 397, 483, 573, 594, 595, 663, 664, 690, 725, 729, 790, 802, 832, 842, 841, 886, 901, 903, 904, 939, 953).

Steroid	C	TG	PL	HDL -C	HDL -TG	HDL -PL	HDL_2 -C	HDL_3 -C	Apo A-I	Apo A-II	LDL -C	LDL -TG	LDL -PL	Apo B	VLDL -C	VLDL -TG	VLDL -PL	hepatische Lipoproteinlipase
Postmenopause (Ovarektomie)	+10 bis +20	+20 bis +30	+10	−20			−30	0			+100				0			
Östriol	0	0	0	0														
Östronsulfat	0	0	0															
Östradiol Östradiolvalerat konjugierte Östrogene	0 bis −10	0 bis +20	0 bis +10	+10 bis +20	+20	+10 bis +20	+20	0 bis +20	0		−10 bis −20	0 bis −20	−10	0	0 bis −10	+10 bis −20	+10 bis −10	−25
Äthinylöstradiol (bis 50 µg)	−10 bis −20	+20 bis +30	+5	+20 bis +40	+40	+40	+50 bis +100	+15	+20		−20 bis −30	+60	+15		+20	+25	+15	
(100 µg)	+20	+90		+40	+170	+80			+30	0	0	0	0	+120	+120	+140	+110	−45
Norgestrel Norethisteron Desogestrel	0 bis −10	0 bis −10	−10	−20 bis −30	−20 bis −30	−20 bis −30	−30	0	−10 bis −20		0 bis +10				0 bis −20	−10 bis −20	0 bis −10	+60
Medroxyprogesteronacetat	0	0	0	0	0	0					0	0	0		0	0	0	
Stanazolol	0	0		−50			−85	−35	−40	−25	+20							+230
DHEA-Önanthat	0	0	0	−25	0	0									−25	0	−20	
Östradiol oder Östradiolvalerat + zyklisch Norgestrel oder Norethisteron	−10 bis −20	0 bis −20	0	−10 bis −20	0	0	−30 bis −50	0			0 bis −15	0 bis −10	0		0	0	0	
Östradiolvalerat oder konjugierte Östrogene + zyklisch Medroxyprogesteronacetat	0 bis −10	0		0							0 bis −10							

das Apo A-I sowie sämtliche Komponenten des VLDL. Diese Auswirkungen sind eine Folge der Aktivierung der hepatischen Lipoproteinlipase. Außerdem vermutet man eine Inhibition der Apo-A-I-Synthese. LDL-C ist meistens erhöht, was sich aber aufgrund des gleichzeitigen Abfalls des HDL-C und VLDL-C oft nicht in einer Erhöhung des Gesamtcholesterins bemerkbar macht. Dies kann zu falschen Schlüssen führen, denn hinter einem unveränderten Cholesterinspiegel kann sich durchaus eine nachteilige Verschiebung des Lipoproteinmusters verbergen. Die Wirkung verschiedener Anabolika ähnelt der der Nortestosterongestagene, wobei es aufgrund höherer Dosierungen zu noch stärkeren Veränderungen kommen kann.

Das schwache Depotandrogen DHEA-Önanthat sowie die parenteral applizierten Androgene (Implantate), die den First-pass-Effekt auf die Leber vermeiden, haben einen deutlich schwächeren Einfluß auf die Lipoproteine, obwohl die Tendenz ähnlich ist.

Im Gegensatz zu den Gestagenen, die vom Nortestosteron abstammen, *haben Progesteronderivate* wie das Medroxyprogesteronacetat (oral oder als Depot appliziert) *nur eine geringe Wirkung auf die Lipoproteine* (Tab. **27**). Bei der zyklischen Anwendung von Kombinationspräparaten aus Östradiol/Östriol bzw. Östradiolvalerat und Gestagenen ist darauf zu achten, *daß die Gestagene vom Nortestosterontyp die günstigen Wirkungen der Östrogene unterdrücken oder sogar überwiegen können.* Demnach hängt der Einfluß eines Präparats auf das Lipoproteinmuster vom *Typ* und von der *Dosis* der Östrogen- und Gestagenkomponente ab. Beispielsweise kommt es unter einer zyklischen Therapie mit 2 mg Östradiolvalerat und 0,25 mg Levonorgestrel zu einem Abfall des HDL-C um 30 %, des HDL_2-C und des VLDL-C um jeweils 50 %, während LDL-C unverändert bleibt (904). Unter der zyklischen Behandlung mit 2 mg Östradiolvalerat und 10 mg Medroxyprogesteronacetat sind dagegen HDL-C und LDL-C ebensowenig verändert wie während der Einnahme eines abgestuften Sequenzpräparats mit Östradiol + Östriol sowie 1 mg Norethisteronacetat. Um den günstigen Effekt der Östrogene nicht zu beeinträchtigen, sollte man bei einer Sequenz- oder Kombinationstherapie mit den üblichen Östrogendosen die Grenze von 2 mg – auch bei Verwendung von Progesteronderivaten – nicht überschreiten, da diese völlig ausreichend sind, um eine Endometriumhyperplasie zu verhindern.

Da inzwischen gezeigt wurde, daß positive Veränderungen im Lipoproteinmuster das Risiko koronarer Herzerkrankungen verringern, während negative Änderungen es erhöhen, sollten die Präparate so zusammengesetzt sein, *daß der Effekt der Östrogene nicht durch die Gestagenkomponente beeinträchtigt wird.* Aus diesem Grunde ist den Progesteronderivaten den Vorzug zu geben. Andererseits scheint Äthinylöstradiol wegen seiner starken Wirkung auf den hepatischen Metabolismus für die Östrogensubstitution nicht so gut geeignet zu sein wie die sogenannten natürlichen Östrogene.

Die Östrogensubstitution in der Postmenopause hat also nicht nur den Zweck, Östrogenmangelerscheinungen zu beheben oder zu verhindern; sie kann gleichzeitig auch dazu beitragen, das Entstehen atherosklerotischer Veränderungen zu verlangsamen und dadurch das Risiko koronarer Herzerkrankungen zu verringern.

Dies trifft in besonderem Maße für die 15 bis 25 % der Frauen in der Postmenopause zu, die eine Hyperlipoproteinämie (Frederickson-Typ II) aufweisen und wegen des hohen Gesamt- und LDL-Cholesterins sowie des erniedrigten HDL-Cholesterins unter dem erhöhten Risiko einer ischämischen Herzerkrankung stehen (115, 690). In diesen Fällen

kann man eine Östrogensubstitution sogar als *indiziert* ansehen. Schon eine dreimonatige Therapie mit 2 mg Östradiolvalerat reduziert das Gesamtcholesterin um 12%, das LDL-Cholesterin um 24% und erhöht das HDL-Cholesterin um 12%. Dabei ist der positive Effekt um so ausgeprägter, je höher die LDL-Cholesterinspiegel sind, während Frauen mit normalen Werten praktisch keine Veränderung des LDL erfahren (905, 904, 901).

Auf der anderen Seite kann der von den Östrogenen bewirkte Anstieg der Triglyceride bei Frauen mit bestehender Hypertriglyceridämie (Hyperlipidämie Typ IV) ein Risiko bedeuten und zu einer Pankreatitis führen.

Galle

Bei einer Gallenblasenerkrankung findet man meist eine erhöhte Konzentration von Cholesterin in der Galle. Die Galle ist normalerweise zu 75 bis 90% mit Cholesterin gesättigt, so daß bereits eine geringe Erhöhung der Cholesterinkonzentration in der Galle zu einer Ausfällung von Cholesterin führt, *was schließlich die Bildung von Gallensteinen auslöst.*

In der Postmenopause kommt es normalerweise nicht zu einer Veränderung der Gallenausscheidung; der Bromsulfophthaleintest ist normal (298), der Bilirubinspiegel unverändert und wird durch eine Östrogensubstitution nicht beeinflußt (634, 187, 989, 298).

Sowohl synthetische als auch natürliche Östrogene erhöhen den Cholesterinanteil in der Galle, meist im Zusammenhang mit einer gesteigerten hepatischen Cholesterinproduktion, und verringern die exkretorische Gallenfunktion. Dabei wird die Cholesterinsynthese von einem Enzym gesteuert, welches durch die Chenodeoxycholsäure inhibiert wird. Unter einer Östrogentherapie kommt es zu einer Abnahme der Chenodeoxycholsäure und einer Zunahme der Cholsäure in der Galle, was den Anstieg des Cholesterins in der Galle erklären könnte. Beispielsweise führt eine mehrmonatige Behandlung mit 50 μg Äthinylöstradiol täglich zu einer Zunahme des Cholesterinanteils in der Galle um 10%. Gleichzeitig sinkt die Konzentration der Chenodeoxycholsäure um 26% und die der Deoxycholsäure um 12%, während die Cholsäure um 26% ansteigt (393). Auch schwächer wirksame Östrogene beeinflussen die Gallensäuren. Die Behandlung mit einem abgestuften Sequenzpräparat, welches 2 mg Östradiol/1 mg Östriol und 1 mg Norethisteronacetat enthält, reduzierte den Serumspiegel der Chenodeoxycholsäure um 60%, ließ aber die Serumkonzentration der Cholsäure und der Deoxycholsäure unverändert (1010).

Trotzdem treten unter einer Östrogensubstitution mit natürlichen Östrogenen Cholezystitis, Cholelithiasis und andere Gallenerkrankungen nicht häufiger auf (641, 360).

Postmenopausale Osteoporose

Osteoporose ist die klinische Bezeichnung für einen symptomatischen Verlust an Knochenmasse, der im Vergleich zu gesunden Frauen gleichen Alters verstärkt ist.

Dieser Knochenverlust kann ein Ausmaß erreichen, daß schon geringe physische Belastungen bestimmter Skelettregionen, insbesondere der Wirbelkörper, des Hüftgelenks, des Oberschenkels oder Unterarms, zu Frakturen führen können, obwohl die Zusammensetzung des Knochens selbst normal bleibt.

Dies bedeutet aber, daß schon vor dem Auftreten akuter Beschwerden ein langdauernder asymptomatischer Prozeß eines *Knochenabbaus* stattgefunden hat, der mit den zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln nicht eindeutig zu erkennen ist. Denn die Knochenmasse variiert wie alle biologischen Parameter von Mensch zu Mensch und sogar innerhalb der verschiedenen Skelettregionen des Individuums in starkem Maße.

Es gibt zwei Bezugspunkte für ein reduziertes Knochenvolumen, nämlich die statistische Norm für Alter und Geschlecht sowie die volumenabhängige Bruchschwelle, die vom Alter und Geschlecht unabhängig ist. Bei der asymptomatischen Osteoporose (Osteopenie) liegt die Knochenfestigkeit zwischen der alters- und geschlechtsabhängigen Norm und der absoluten volumenbezogenen Bruchschwelle. Wird letztere erreicht, dann wird die Osteoporose symptomatisch (430). Bei älteren Menschen spielen neben dem altersabhängigen Knochenverlust Störungen beim Knochenumbau, Calciumdefizit (Malabsorption und Ernährung), verringerte Stützfunktion des schwächer gewordenen Muskelapparats und altersbedingte Koordinationsstörungen im Zusammenhang mit dem Frakturrisiko eine Rolle.

Die Bezeichnung *postmenopausale Osteoporose* wurde 1940 von ALBRIGHT geprägt, als er feststellte, daß von seinen 42 Patienten mit Osteoporose 40 Frauen waren, die entweder ovariektomiert worden waren oder sich in der Postmenopause befanden.

Die Bezeichnung ist auch deswegen zutreffend, weil Frauen vor dem Sistieren der ovariellen Funktion keinen Verlust an Knochenmasse zeigen.

Der *altersabhängige Knochenverlust* tritt zwar in beiden Geschlechtern auf, ***beginnt aber bei Frauen früher und ist stärker ausgeprägt*** (Abb. **64**). Im Alter von 70 Jahren hat die Frau schon die Hälfte ihrer Knochenmasse verloren, während beim Mann der Knochenverlust erst richtig beginnt (324).

Deshalb erreicht die Knochenmasse bei Frauen viel früher jene kritische Schwelle, bei der es zu Frakturen kommen kann.

Dies beruht darauf, daß Frauen im Vergleich zu Männern ein kleineres und leichteres Skelett mit einer geringeren Knochenmasse aufweisen, und daß nach der Menopause eine starke Beschleunigung des Knochenverlusts stattfindet.

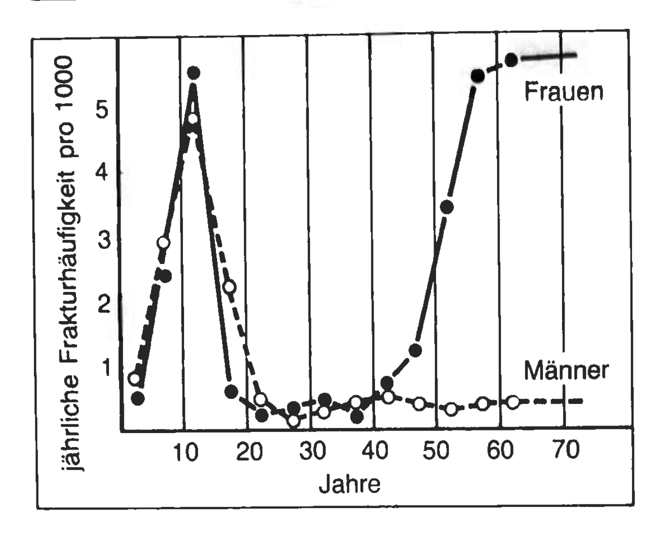


Abb. **64** Die Häufigkeit von Unterarmfrakturen bei Frauen und Männern in Abhängigkeit vom Alter (16).

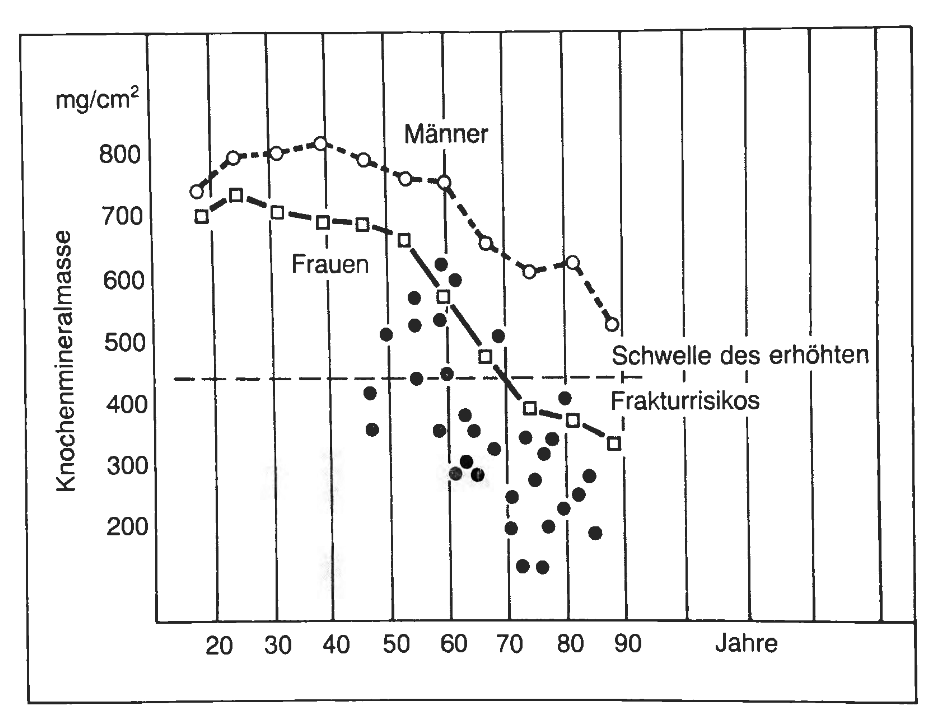


Abb. **65** Abnahme der Knochenmineralmasse bei Frauen und Männern in Abhängigkeit vom Alter (608). Die schwarzen Punkte stellen Frauen mit Wirbelkompressionsfrakturen dar.

Nicht alle Frauen entwickeln trotz des gesteigerten Knochenverlustes in den ersten Jahren der Postmenopause eine symptomatische Osteoporose. Dies deutet darauf hin, *daß die zur Zeit der Skelettreife vorhandene individuelle Knochenmasse das Risiko einer nach der Menopause auftretenden klinischen Osteoporose mitbestimmt* (478).

Die Knochenmasse des Menschen wird bereits vom intrauterinen Wachstum, besonders aber vom Wachstum der ersten 12 Wochen nach der Geburt beeinflußt (630). Der pubertäre Wachstumsschub beginnt dann mit einer Beschleunigung des Längenwachstums, wobei die Knochenmasse und der Mineralgehalt zunächst erheblich zurückbleiben. Die damit verbundene zeitweilige Porosität der Kortikalis ist verantwortlich für die häufigen Unterarmfrakturen bei 10- bis 14jährigen (478) (Abb. **64**). Wenn sich das Längenwachs-

tum verlangsamt, nimmt der Mineralgehalt des Knochens schnell zu. Während der Zeit der Skelettreife ist das Frakturrisiko bei Mann und Frau gleichermaßen gering.

Ein allmählicher Verlust an Knochenmasse, d. h. die altersabhängige Demineralisierung beginnt schon während des 4. Lebensjahrzehnts und beläuft sich auf etwa 0,5 bis 1 % jährlich (309). Entsprechend dem Rückgang der Östrogenproduktion beschleunigt er sich bei den Frauen in der Perimenopause und Postmenopause auf etwa 1 bis 2 % bzw. auf 3 % (bei Osteoporose) jährlich (530, 856) und führt zu einer zunehmenden Brüchigkeit des Skeletts, *vor allem der Spongiosa der Wirbelkörper* (447) (Abb. **65**). Dabei kommt es bei etwa einem Viertel der Frauen über viele Jahre zu keinem Knochenverlust. Bei anderen Frauen erfolgt die Abnahme der Knochendichte in Schüben mit einem jährlichen Verlust zwischen 1 und 10 %. Dazwischen liegen längere Perioden ohne Knochenverlust (785). Später, insbesondere bei Frauen im Alter von über 70 Jahren, verlangsamt sich der Knochenverlust wieder (446).

Das Frakturrisiko ist bei Frauen mit rapidem Knochenverlust besonders hoch. Der Knochenverlust führt zu Wirbelkompressionsfrakturen (Einbrüche der Deckplatten der Wirbelsäule) bei etwa 25 % der Frauen über 60 Jahre und Knochenbrüche bei insgesamt 30 bis 40 % der Frauen über 65 Jahre. In den USA liegen sie an 12. Stelle der Todesursachen (294); Komplikationen der etwa 150 000 Oberschenkelfrakturen pro Jahr bei weißen Frauen führen in etwa 10 bis 15 % der Fälle zum Tode. In Skandinavien verdoppelt sich die Zahl der Oberschenkelhalsbrüche nach der Menopause alle 5 Jahre (17).

Physiologie des Knochenumbaus

Das Knochengewebe ist einem ständigen *Umbau unterworfen*. Es setzt sich aus Osteozyten, Osteoblasten, Osteoklasten sowie dem Osteoid (nichtmineralisierte Matrix) und den Knochenmineralien zusammen. Die *Osteozyten* sind sehr stoffwechselaktiv und für die Aufrechterhaltung der Mineralhomöostase verantwortlich. Die *Osteoklasten* sind polynukleäre Riesenzellen, die den Knochen abbauen, während die *Osteoblasten* die Knochenmatrix aufbauen, wobei sie alkalische Phosphatase freisetzen. Die Knochenmatrix besteht aus Mukopolysacchariden mit Kollagenfasern und stellt das Gerüst dar, in das die Hydroxyapatitkristalle eingebaut werden. Die Mukopolysaccharide enthalten Sulfate, das Kollagen enthält u. a. Hydroxyprolin. Der Knochenumbau findet an vielen Stellen der Kortikalis und an den Trabekeln innerhalb begrenzter multizellulärer Einheiten statt, wobei in Form eines Zyklus zunächst die Osteoklasten aktiviert werden, die in einem begrenzten Bereich fortschreitend über den Zeitraum eines Monats den Knochen abbauen. Danach treten die Osteoblasten an ihre Stelle und bauen während der nächsten 2 Monate neues Knochengewebe auf. Jede Umbaueinheit kann etwa 0,1 mm^3 Knochen umbauen, ohne daß dabei die lokale Architektur oder die Gesamtmenge des Knochens wesentlich verändert wird (291). In der Kortikalis erfolgt die Knochenresorption tunnelförmig durch die Osteoklasten, danach wird durch die Osteoblasten ein neues Osteon gebildet. In der Spongiosa führt die gleitende osteoklastische Resorption auf der Knochenoberfläche zu halbmondförmigen Lakunen, die anschließend von der osteoblastischen Knochenneubildung aufgefüllt werden (614).

Eine solche *multizelluläre Umbaueinheit* ist in Abb. **66** dargestellt. Sie wandert in der Kompakta mit einer Geschwindigkeit von etwa 50 μm täglich weiter (431). Die Osteokla-

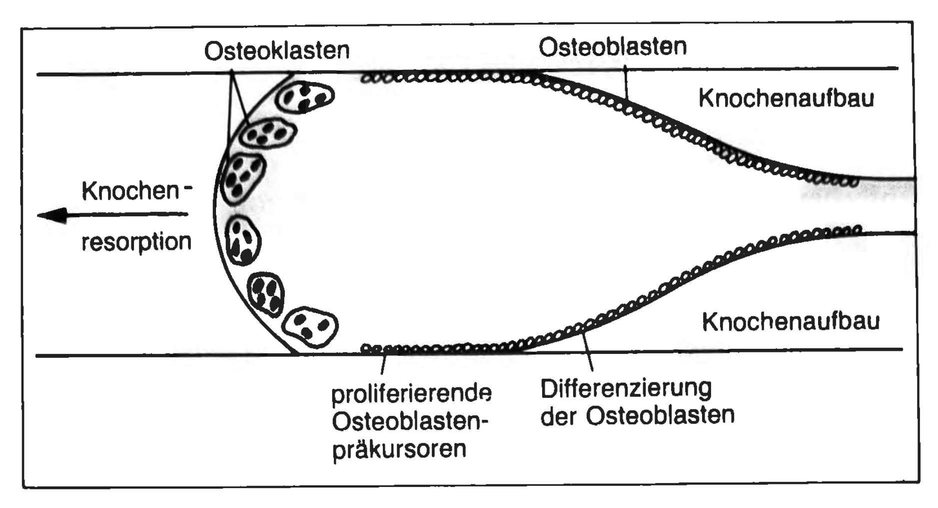


Abb. **66** Schematische Darstellung des Knochenumbaus (430).

sten, die eine Vielzahl von Kernen enthalten und in weitaus geringerer Zahl als die nachfolgenden Osteoblasten vorhanden sind, bauen die Grundsubstanz des Knochens mit Hilfe proteolytischer Enzyme, vor allem der Kollagenasen, ab. Danach sprießen Kapillargefäße ein, und es bildet sich hinter den Osteoklasten an der Wand der neugebildeten Aushöhlung eine Schicht von Osteoblasten, die in zwei Stufen den neuen Knochen aufbauen. Nach der Bildung des *Osteoids* (in erster Linie aus Kollagen) erfolgt dessen Mineralisierung, wobei nach der initialen Bildung von Kristallisationskernen aus Hydroxyapatit die Kristalle ständig weiterwachsen (430). Hierbei spielt das von den Osteoblasten gebildete *Osteocalcin*, ein Protein der Knochenmatrix, eine wichtige Rolle, da es eine starke Bindungsaffinität zu Hydroxyapatit aufweist. Es enthält mehrere Reste der γ-Carboxyglutaminsäure, welche Vitamin-K-abhängig ist (341). Der Serumspiegel des Osteocalcins zeigt einen zirkadianen Rhythmus mit einem Minimum am Morgen und einem Maximum in der Nacht (342), was vielleicht auf einen Zusammenhang mit der Nebennierenrindenaktivität hindeutet.

Insgesamt leistet ein Osteoklast pro Zeiteinheit ebensoviel wie 100 bis 150 Osteoblasten. Obwohl deren Zahl die der Osteoklasten um mehr als das 20fache übersteigt, erfolgt der Knochenabbau zehnmal so schnell wie der Knochenaufbau.

Innerhalb der multizellulären Umbaueinheit ist eine exakte Koordinierung der sich dauernd erneuernden Population von Osteoklasten, Osteoblasten und endothelialen Zellen erforderlich. Die Osteoblasten und Osteoklasten rekrutieren sich aus unterschiedlichen Progenitorensystemen, wobei Differenzierung und Funktion durch Kopplungsfaktoren im Knochen gesteuert werden. *Solange sich dieses System im Gleichgewicht befindet, wird immer so viel Knochen von den Osteoblasten aufgebaut wie zuvor von den Osteoklasten resorbiert wurde.* Da etwa 20- bis 40mal so viele Osteoblasten wie Osteoklasten gebildet werden, kann eine Veränderung der Stammzellenproliferation dieses empfindliche Gleichgewicht stark beeinflussen (430).

Kontrolliert wird das System sowohl von internen, während des Wachstums entstehenden longitudinalen und transversalen Spannungen als auch von äußeren Belastungen wie Körpergewicht (Schwerkraft) und körperliche Aktivität (Muskelkontraktionen), die durch Kompression, Torsion und Tension die Mikrostruktur des Knochens und die

Hämodynamik des Knochenkreislaufs beeinflussen. Dabei dürften vermutlich piezoelektrische und biochemische Signale Ort und Ausmaß der Aktivierung der Umbaueinheiten, die Proliferationsrate der Osteoklastenpräkursoren, die räumliche Organisation und die Bewegung der Osteoklasten an der Resorptionsfront sowie die Rekrutierungsrate der Osteoblasten steuern (430).

Entscheidend sind dabei Zahl und Ort der aktivierten Umbaueinheiten und das numerische und räumliche Verhältnis zwischen Osteoklasten und Osteoblasten. Eine Aktivierung der Osteoblasten ohne die vorherige Aktivierung der Osteoklasten ist nicht möglich, *da der Ablauf des Systems stets bei den Osteoklasten beginnt.*

Regulation des Knochenumbaus

Es ist offensichtlich, daß biochemische Belastungen während der ständig ablaufenden Umbauprozesse nicht nur die Knochenstruktur, sondern auch das Knochenvolumen beeinflussen. Der Entzug der mechanischen Belastung während einer Immobilisierung führt zu einem schnellen Knochenverlust, der innerhalb eines begrenzten Zeitraums jedoch reversibel ist. Die Funktionsfähigkeit des Nervensystems, der Muskeln und Gelenke spielt dabei eine wichtige Rolle (430).

Die Bedeutung der Versorgung der Knochenumbaueinheiten mit inherenten proliferierenden Knochenzellpräkursoren wurde bereits erwähnt. Darüber hinaus ist die adäquate Versorgung mit vielen permissiven Faktoren wie Calcium, Phosphor, Aminosäuren usw., die über die Nahrung zugeführt werden, für den Knochenumbau notwendig (430).

Ebenso wichtig sind andere modulierende Faktoren wie Vitamine, Steroid- und Peptidhormone, die insbesondere das Calciumhomöostasesystem beeinflussen. Die verschiedenen bei der Regulation des Skelettwachstums bzw. Knochenumbaus beteiligten Parameter stehen teils direkt, teils indirekt über komplizierte Regelkreise und Feedback-Mechanismen miteinander in Verbindung. Andererseits stellt das Skelett ein Mineraldepot dar, das je nach Bedarf die für den Stoffwechsel wichtigen Mineralien Phosphat, Calcium, Magnesium, Natrium, Kalium sowie Lactat und Citrat speichert oder mobilisiert. Für die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase sind in erster Linie das Parathormon (PTH), Calcitonin und Calcitriol (1,25-Dihyroxy-Vitamin D) verantwortlich.

Parathormon

Der von den Osteoklasten bewirkte Knochenabbau, bei dem Kollagenasen beteiligt sind, wird hauptsächlich vom Parathormon gesteuert. Es stimuliert die *osteoklastische Knochenresorption*, gleichzeitig aber auch die *Aktivität der Osteoblasten*. Auf diese Weise ist eine erhöhte Knochenresorption mit einer gesteigerten Knochenneubildung gekoppelt (hoher Turnover), wobei die Mineralisierung normal bleibt. Zu hohe PTH-Konzentrationen inhibieren jedoch die Kollagensynthese der Osteoblasten und führen so zu einem Verlust an Knochenmasse (733).

Interessant ist dabei, daß bisher nur an den Osteoblasten PTH-Rezeptoren nachgewiesen wurden, nicht aber an den Osteoklasten (144, 765, 769, 844), so daß es sich bei der PTH-Wirkung auf die Osteoklasten um einen indirekten Effekt handeln dürfte. Mögli-

cherweise geht die Stimulierung der Osteoklastenmotilität von den Osteoblasten aus (145).

Bei Absinken der Ca^{++}-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit wird in kurzer Zeit vermehrt PTH aus der Nebenschilddrüse sezerniert. Es erhöht die Calciumkonzentration durch seine Wirkung auf Knochen (Mobilisierung des Calciums), Niere (Steigerung der tubulären Calciumrückresorption und Hemmung der Reabsorption von Phosphat, Natrium und Kalium) und Intestinum (Zunahme der Calciumabsorption). Umgekehrt unterdrückt eine hohe Ca^{++}-Konzentration über einen Feedback-Mechanismus die Sekretion des PTH (349). Dies bedeutet aber auch, daß bei gleichsinniger Veränderung von Calcium und PTH eine Störung der Nebenschilddrüsenfunktion vorliegt. Die Freisetzung des PTH wird außerdem von anderen Faktoren beeinflußt: Adrenalin und andere Katecholamine, Wachstumshormon (Somatotropin, STH) sowie Cortisol erhöhen die PTH-Sekretion. Bei letzterem dürfte neben einer direkten Wirkung auch dessen hemmender Effekt auf die intestinale Calciumabsorption und die renale Calciumreabsorption eine Rolle spielen, durch den das Serumcalcium reduziert und dadurch wiederum die PTH-Freisetzung stimuliert wird (349).

Möglicherweise sind auch 1,25- und 24,25-Dihydroxy-Vitamin-D_3 über ein Feedback-System an der Regulation der PTH-Sekretion beteiligt (349).

Calcitonin

Dieses in den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Peptidhormon, dessen Sekretion durch hohe Calciumspiegel stimuliert wird, löst zwar die Freisetzung des PTH aus, stellt aber hinsichtlich seiner Wirkung fast immer einen ausgesprochenen *Antagonisten des PTH dar.*

Calcitonin inhibiert die Knochenresorption durch eine Hemmung der ansonsten intensiven zytoplasmatischen Beweglichkeit der Osteoklasten (146). Dadurch ist die Mobilisierung von Calcium und die Kollagenolyse inhibiert (calciumkonservierender Effekt). Darüber hinaus vermindert es die intestinale Calcium- und Phosphatabsorption sowie die renale Calciumrückresorption und verhindert dadurch eine Hyperkalzämie und -urie (349). Auch die Synthese von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D wird vermindert.

Lachscalcitonin ist zwar etwa 20mal so wirksam wie menschliches Calcitonin, doch führen wiederholte Calcitoningaben zu einer Abnahme der hypokalzämischen Reaktion, d.h. zu einem Rückgang der Sensitivität.

Die Gabe von Calcitonin bewirkt einen raschen Abfall des Serumcalciums (wichtig bei akuten Fällen von Hyperkalzämie!), vermutlich über eine Ablagerung von amorphem Calciumphosphat in das Osteoid (346). Dadurch wird die Osteolyse gehemmt und die Mineralisation des Knochens verstärkt. Umgekehrt löst eine Hyperkalzämie eine erhöhte Sekretion zuerst von Calcitonin und dann von PTH aus (349). Lediglich bei der renalen Rückresorption von Phosphor, Kalium und Natrium wirkt Calcitonin in der gleichen (hemmenden) Richtung wie PTH.

Vermutlich verläuft die Hemmung des postmenopausalen Knochenverlusts durch eine Östrogenbehandlung über das Calcitonin, dessen Serumspiegel bei Östrogenmangel bzw. Osteoporose erniedrigt ist (383, 622) und nach der Gabe von Östrogenen deutlich ansteigt (872, 972). Bei postmenopausalen Frauen wird die Produktion und Sekretion des

Calcitonins durch eine Östrogentherapie so gesteigert, daß sein Serumspiegel normale Werte erreicht (395, 622). Es wurde auch festgestellt, daß die nach der Einnahme von Calcium stattfindende Freisetzung von Calcitonin durch Östrogene erheblich verstärkt wird (635). Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führt dagegen ein Calciumanstieg nicht zu einer Zunahme der Calcitoninsekretion (887).

Vitamin D

1,25$(OH)_2$-Vitamin-D_3 stimuliert die *Mobilisierung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen,* die intestinale Absorption von Calcium und Phosphat sowie möglicherweise die renale Calciumrückresorption, so daß insgesamt die Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum ansteigt (211).

Man nimmt an, daß das Vitamin D bei der Calciumrückresorption in der Niere sowie bei der Calciummobilisierung aus dem Knochen nur permissiv – als Kofaktor des PTH – wirkt, während die eigentliche Regulation von PTH ausgeht. Trotzdem deutet die Existenz eines spezifischen 1,25$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Rezeptors in den Osteoblasten auch auf einen direkten Effekt hin, der sich möglicherweise in einer von den Osteoblasten ausgehenden Stimulierung des osteoklastischen Knochenabbaus und einer Hemmung der osteoblastischen Knorpelsynthese sowie der Mineralisierung manifestiert (144, 733, 769). Bei schwerem Vitamin-D-Mangel sind allerdings die Synthese und Mineralisierung der Knochenmatrix unterdrückt.

Gesichert ist, daß 1,25$(OH)_2D_3$ im Duodenum und im oberen Teil des Jejunums direkt die Absorption des Calciums und Phosphats fördert und damit deren Serumspiegel erhöht. Wahrscheinlich induziert es die Synthese eines spezifischen calciumbindenden Proteins, das einen aktiven Transport des Calciums ermöglicht.

Das Vitamin D_3 (Cholecalciferol) wird als Prohormon in der Leber gespeichert und dort vorwiegend in 25-OH-Vitamin-D_3 umgewandelt. Dieser Metabolit wird an den Kreislauf abgegeben, ist aber unter physiologischen Bedingungen nicht wirksam, sondern muß erst in der Niere in das aktive 1,25$(OH)_2$-Vitamin-D_3 (Calcitriol) verwandelt werden. Die Produktion dieses 1,25$(OH)_2D_3$ durch das renale Enzym 25$(OH)D_3$-1α-Hydroxylase wird durch Feedback-Mechanismen gesteuert. In erster Linie stimulieren dabei PTH sowie Prolaktin und die Östrogene die 25$(OH)D_3$-1α-Hydroxylase und damit die Syn-

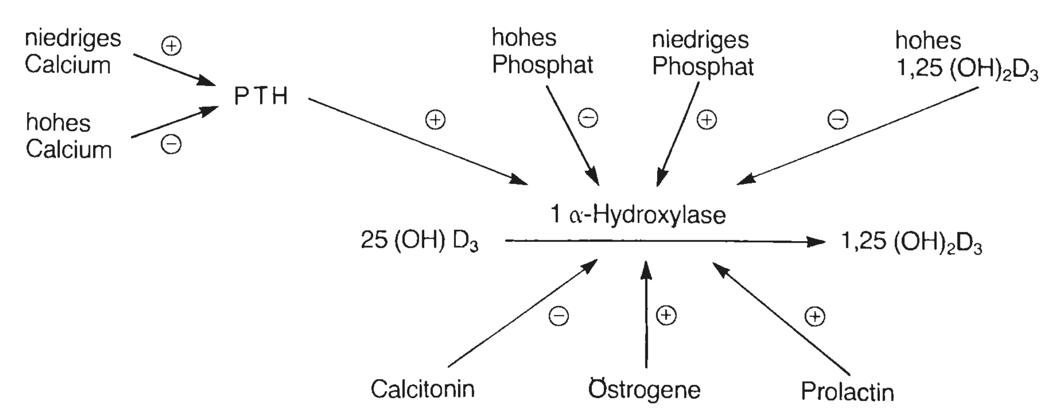


Abb. **67** Einfluß verschiedener Faktoren auf die Aktivität der renalen 25-Hydroxyvitamin-D_3-1α-Hydroxylase.

these von 1,25-$(OH)_2D_3$, wodurch die Calciummobilisierung aus dem Knochen gesteigert wird (229). Hohes Serumphosphat – ebenso wie 1,25$(OH)_2D_3$ selbst – inhibiert dagegen die renale Hydroxylase (861), während niedrigere Phosphatwerte stimulierend wirken. Übrigens beeinträchtigt ein hoher 1,25-$(OH)_2D_3$-Spiegel die renale Funktion (270, 555) (Abb. **67**).

Die Wirkung des Prolaktins wird sichtbar bei Frauen mit prolaktinsezernierenden Hypophysenadenomen, denn sie weisen eine verringerte Knochendichte auf (810). Gewisse Beziehungen zwischen dem Vitamin D_3 und den reproduktiven Funktionen ergeben sich daraus, daß das Vitamin D_3 – ebenso wie PTH (708) – während der Ovulationsphase und der Schwangerschaft ansteigt und nach der Menopause abfällt (333, 906). Calcium beeinflußt die Umwandlung von 25$(OH)D_3$ in 1,25$(OH)_2D_3$ indirekt über die Steuerung der PTH-Sekretion.

Wachstumshormon

Das *Wachstumshormon* (Somatotropin, STH) ist ein wichtiger Regulator des Skelettwachstums und *steigert den Knochenumbau durch Stimulierung der Osteoblasten und Osteoklasten.* Es beschleunigt den Calcium- und Kollagenumsatz und die Verkalkung des Osteoids. Ein Mangel an STH führt zu einer Verringerung der Knorpelzellen und der Osteoidsynthese und zu einer Störung der Funktion der Osteoblasten.

Allerdings wirkt STH nicht direkt, sondern über das Somatomedin, dessen Synthese und Freisetzung aus der Leber von STH stimuliert wird. Die Somatomedine sind Wachstumsfaktoren und fördern sowohl die Zellproliferation als auch die Synthese der Matrix (Osteoid) im Knorpel (733).

Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone sind für eine normale Knochenentwicklung notwendig. Sie steigern den Knochenumbau, und zwar einerseits über die Erhöhung der Somatomedinproduktion und andererseits über eine Steigerung der Sensitivität des Knorpels gegenüber Somatomedin, so daß sie insgesamt die Wirkung des STH potenzieren (733). Sie scheinen aber auch direkt die osteoklastische Knochenresorption zu stimulieren, möglicherweise durch eine Sensitivierung gegenüber PTH.

Insulin

Insulin beeinflußt das Skelettwachstum vorwiegend indirekt. Es fördert die Somatomedinsekretion, scheint aber auch einen direkten stimulierenden Einfluß auf das Knochenwachstum zu haben (733). Insulin kann auch die Bildung von 1,25$(OH)_2D_3$ hemmen.

Lokale Faktoren

Die Prostaglandine sowie andere Faktoren wie der osteoklastenaktivierende Faktor können den Knochenabbau fördern (733).

Glukokortikoide

Die *Glukokortikoide* stimulieren vermutlich die Osteoklasten und damit die Kollagenolyse (324), was zu einer Zunahme des Knochenabbaus führt. Gleichzeitig inhibieren sie die periostale Zellproliferation und damit die Zahl der Osteoblasten, so daß die Kollagensynthese und die Knochenneubildung abnimmt (158). Ein gewisser Hinweis auf einen solchen Zusammenhang ist in dem zirkadianen Rhythmus des von den Osteoblasten gebildeten Osteocalcins zu sehen, dessen Serumspiegel am Morgen am niedrigsten und in der Nacht am höchsten ist (342). Die Glukokortikoide inhibieren die intestinale Calciumabsorption, erhöhen die PTH-Sekretion und beeinflussen die Reaktion der Knochenzellen gegenüber PTH und Vitamin D (733). Aus diesen Gründen kann es bei einer Kortikoidtherapie sowie beim Cushing-Syndrom zur Osteoporose kommen. Möglicherweise spielt das endogene Cortisol beim postmenopausalen Knochenverlust eine Rolle, da sein Serumspiegel nach der Menopause noch über viele Jahre unverändert bleibt, während die Östrogene abnehmen und Progesteron, das einen gewissen antagonistischen Effekt hat, ganz ausfällt.

Prolaktin

Prolaktin stimuliert die renale 1α-Hydroxylase und erhöht dadurch die Produktion von $1{,}25(OH)_2D_3$. Aus diesem Grund kann eine Hyperprolaktinämie zu einem beschleunigten Knochenabbau führen (s. S. 297).

Anabolika

Anabolika bleiben am Skelett des erwachsenen Menschen nahezu wirkungslos (22). Allerdings können sie indirekt durch ihre anabole Wirkung auf den Muskel den Knochenumbau beeinflussen, da eine Zunahme der Muskelmasse zu einer Steigerung der Knochenmasse führt (234, 650).

Androgene

Testosteron und die adrenalen Adrogene sind an dem beschleunigten Längenwachstum und dem Epiphysenschluß während der Pubertät sowie an der fortdauernden Zunahme der Knochenmasse nach der Pubertät beteiligt. Die Umwandlung des Testosterons in Dihydrotestosteron in der Spongiosa deutet auf einen direkten Effekt der Androgene hin (821). Bei Androgenmangel ist die Sensitivität des Knochens gegenüber Calcitonin erniedrigt und steigt nach Androgensubstitution wieder auf normale Werte an (404). Außerdem kann Testosteron den Knochenmetabolismus indirekt beeinflussen, indem es die Calcitoninfreisetzung als Reaktion auf eine Gabe von Calcium verstärkt (209). Es gibt einen statistischen Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen der adrenalen Androgene (nicht aber des Cortisols) und der Knochendichte; der DHEA-S-Spiegel korreliert positiv mit dem Knochenmineralgehalt der Trabekel des distalen Unterarms (109, 659). Entweder beruht dies auf der Präkursorfunktion des DHEA für die Östrogene oder auf einer direkten Stimulierung der Knochenbildung durch DHEA. Wie ihre als Anabolika eingesetzten Derivate können Androgene über ihre anabole Wirkung auf den Muskel den Knochenumbau stimulieren.

Östrogene

Östrogene hemmen in der Pubertät das Längenwachstum bzw. Knochenwachstum durch *Inhibition der hepatischen Somatomedinproduktion*. Dadurch wird die Synthese der Knochenmatrix inhibiert (733). Andererseits hemmen sie den von den Osteoklasten ausgehenden Knochenabbau, *so daß bei Östrogenmangel die Knochenresorption beschleunigt ist*. Da bisher keine Östrogenrezeptoren im Knochengewebe nachgewiesen werden konnten, kann man davon ausgehen, daß die Wirkung der Östrogene auf die Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten nicht direkt, sondern indirekt über noch unbekannte Mechanismen erfolgt. Der eindeutige Zusammenhang zwischen Östrogenmangel und den postmenopausalen Veränderungen der Mineralbilanz läßt dies vermuten. Beispielsweise stimulieren die Östrogene die $25(OH)D_3$-1α-Hydroxylase in der Niere und erhöhen dadurch den Serumspiegel von $1{,}25(OH)_2D_3$.

Die damit verbundene Zunahme der intestinalen Calciumabsorption führt schließlich zu einem Anstieg des Serumcalciums und damit zu einer Hemmung der PTH-Sekretion. Der Kollagen- und Calciummetabolismus sind eng miteinander verknüpft. Die Östrogene können den bei Calciummangel auftretenden Kollagenverlust verhindern und eine übermäßige Hydroxyprolinausscheidung im Urin vermindern. Deshalb kann man annehmen, daß sie das kollagenolytische System inhibieren. *Bei Östrogenmangel ist die Kollagenolyse gesteigert, was sich nicht nur im Knochen, sondern auch in der Haut bemerkbar macht* (324). Aller Wahrscheinlichkeit nach verläuft dieser Mechanismus über das Calcitonin, dessen Produktion durch Östrogene gesteigert und dadurch der Knochenabbau inhibiert wird, während bei Östrogenmangel der Calcitoninspiegel abfällt (395, 622).

Gestagene

Der bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gemessene signifikant niedrigere Progesteronspiegel ($0{,}38 \pm 0{,}2$ ng/ml) im Vergleich zu gesunden postmenopausalen Frauen ($0{,}72 \pm 0{,}4$ ng/ml) dürfte bei einem solch geringen Konzentrationsbereich keine ätiologische Bedeutung haben (42).

Verschiedentlich wurde berichtet, daß die Behandlung mit synthetischen Gestagenen die Calciumausscheidung reduzieren und den postmenopausalen Knochenverlust verhindern kann (295, 537, 571), doch ist der Wirkungsmechanismus unbekannt. Möglicherweise wirken die Gestagene als Antagonisten des Cortisols und hemmen so dessen stimulierende Wirkung auf die Osteoklasten.

Ätiologie der postmenopausalen Osteoporose

Die postmenopausale Osteoporose, bei der ein unverhältnismäßig hoher Verlust an Trabekelknochenmasse vorliegt, befällt lediglich 5 bis 10 % der Frauen während der ersten 15 bis 20 Jahre nach der Menopause und führt überwiegend zu *Wirbelkompressionsfrakturen* (761).

Es gilt als gesichert, daß Frauen mit symptomatischer postmenopausaler Osteoporose signifikant mehr Knochenmasse verloren haben als es für ihr Alter normal wäre (324)

(s. Abb. **65**). Dadurch haben sie nach Eintreten der Menopause viel früher jene Schwelle der Knochenmasse erreicht, bei der das Skelett einer normalen Belastung nicht mehr standhält. Während die Altersosteoporose durch einen vermehrten Kompaktaverlust (PTH-Erhöhung) gekennzeichnet ist (Röhrenknochenfrakturen), dürfte ein Östrogenmangel eher zu einer Beschleunigung des Spongiosaverlusts führen, so daß es häufig zu Frakturen der trabekulären Knochen (Wirbelkörper) kommt.

Es besteht kein Zweifel, daß die postmenopausale Osteoporose die unmittelbare Folge eines Östrogenmangels ist (741). Dafür sprechen der zeitliche Zusammenhang zwischen Postmenopause und Osteoporose, der bei Frauen stärkere altersabhängige Knochenverlust und die höhere Inzidenz der Osteoporose im Vergleich zu Männern sowie die Korrelation zur Abnahme der Östrogenspiegel vor und nach der Menopause (13, 294, 606, 447). Als weiterer Beweis gelten insbesondere der prophylaktische (417, 657, 962) bzw. therapeutische Erfolg (13, 409, 530, 534, 606, 742) einer Behandlung mit Östrogenen.

Andererseits steht fest, *daß zwischen den Östrogenkonzentrationen im Serum postmenopausaler Frauen ohne und denen mit Osteoporose kein Unterschied besteht;* sie sind in beiden Gruppen niedrig (42, 202, 203). Zwar tritt bei beiden Kollektiven nach der Menopause mit dem Abfall der Östrogene ein beschleunigter Knochenverlust auf, doch nimmt dieser bei Frauen mit symptomatischer Osteoporose entweder einen dramatischen Verlauf oder er geht von vornherein von einem Status geringerer Knochenmasse aus. Darüber hinaus könnte ein ernährungsbedingtes Calciumdefizit, das bei Frauen dieses Alters nicht selten ist, zu einer Beschleunigung des Knochenabbaus beitragen.

Prädisponierende Faktoren

Zweifellos entscheidet die *Gesamtknochenmasse* zur Zeit der Skelettreife darüber, ob und wann eine Frau nach der Menopause eine symptomatische Osteoporose erleiden wird. Dabei spielen genetische Faktoren eine Rolle (172, 478, 741), was die Bedeutung der Familienanamnese zur Erkennung einer möglichen Veranlagung unterstreicht. Beispielsweise ist das Frakturrisiko bei schwarzen Frauen, die im allgemeinen eine deutlich höhere Knochenmasse aufweisen, viel geringer als bei weißen Frauen.

Inwieweit die Ernährung, Genußmittel, das Körpergewicht und die körperliche Aktivität die Knochenmasse beeinflussen, ist umstritten. Möglicherweise erhöht eine permanente Unterversorgung mit Calcium – viele Frauen nehmen nur 300 bis 900 mg täglich mit der Nahrung auf – in der Zeit vor der Menopause das Risiko einer späteren Osteoporose (42, 379, 590, 741, 859). Auch die Zusammensetzung der Nahrung kann vielleicht einen Einfluß ausüben, denn eine eiweißreiche Ernährung verursacht eine verstärkte Calciumausscheidung im Urin (443), auch wenn dies durch eine gesteigerte Calciumabsorption kompensiert werden kann (558). Ältere Frauen, die sich vorwiegend von Fleisch und Fett ernähren, wie z. B. Eskimofrauen, haben einen relativ niedrigen Knochenmineralgehalt (597), während ältere Vegetarierinnen einen hohen Knochenmineralgehalt aufweisen (579). Da diese Unterschiede aber bei jüngeren Frauen nicht bestehen, ist vor der Menopause ein solcher Einfluß auf die Knochenmasse unwahrscheinlich.

Auch Alkoholabusus, starkes Rauchen und hoher Kaffeekonsum sollen angeblich das Eintreten der Menopause beschleunigen (75, 330) und die Häufigkeit der Osteoporose

erhöhen (198, 323). Immerhin haben Raucherinnen aufgrund eines gesteigerten hepatischen Metabolismus niedrigere Östrogenspiegel (435). Darüber weisen Raucherinnen ein geringeres Durchschnittsgewicht als Nichtraucherinnen auf (990), und von postmenopausalen Frauen mit Übergewicht wird berichtet, daß sie seltener an Osteoporose leiden als Frauen mit Normalgewicht (478), und daß sie weniger Frakturen erleiden (198, 203, 799). Wenn dies zutrifft – was von manchen Untersuchern in Frage gestellt wird –, dann hängt es vermutlich mit zwei Faktoren zusammen:

Erstens können Frauen mit Übergewicht schon zur Zeit der Skelettreife durch die stärkere Belastung des Skeletts eine höhere Knochenmasse aufweisen, so daß der altersabhängige Knochenverlust die Frakturschwelle später erreicht. Denn sowohl schwere körperliche Belastung während der Jugend als auch körperliche Aktivität und die Belastung des Skeletts mit dem eigenen Gewicht erhöhen die Knochenmasse (369, 478), und zwischen Muskelmasse und Knochenmasse besteht ein Zusammenhang (234, 650). Es ist aber nicht möglich, durch eine mäßige physische Belastung die Knochenmasse bei Erwachsenen zu erhöhen (369), dies gelingt nur bei exzessiver Belastung (Hochleistungssport). Es ist aber anzunehmen, daß eine zu geringe körperliche Aktivität während der Jugend sich später nachteilig bemerkbar macht. Ebenso dürften die unterschiedlichen Befunde hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Körpergewicht und Osteoporose davon abhängen, ob das Übergewicht bzw. Untergewicht schon vor und während der Skelettreife vorhanden war. Der zweite Grund für ein selteneres Auftreten der Osteoporose bei übergewichtigen postmenopausalen Frauen ist deren höherer Östrogenspiegel (293), der wohl auf der gesteigerten peripheren Umwandlung endogener Androgene in Östrogene innerhalb des Fettgewebes zurückzuführen ist (547).

Trotzdem ist aus anderen Gründen eine Gewichtszunahme als Präventivmaßnahme nicht zu empfehlen. Viel eher kann man erwarten, daß die höhere körperliche Aktivität der modernen jungen Frau zu einer Zunahme der Knochenmasse und damit zu einem geringeren Risiko einer späteren postmenopausalen Osteoporose führt (478). Andererseits könnte das Bestreben der modernen Frau bzw. der Jugend, mit Untergewicht einem Schlankheitsideal zu entsprechen, das Risiko einer späteren Osteoporose möglicherweise erhöhen. Besonders gefährdet sind Frauen mit Untergewicht (z. B. Anorexia nervosa), bei denen es zu einer sekundären hypothalamischen Amenorrhoe und damit zu einem Östrogenmangel kommt, der einen signifikanten Verlust an Knochendichte zur Folge hat. Dagegen findet man bei Hochleistungssportlerinnen trotz Amenorrhoe keinen Knochenverlust, d. h. die körperliche Aktivität verhindert die Auswirkungen des Östrogenabfalls (440). Möglicherweise spielt dabei ein Anstieg adrenaler Androgene eine protektive Rolle.

Es wurde auch vermutet, daß ein höherer Fluoridgehalt im Trinkwasser mit einer Zunahme der Knochenmasse verbunden ist (478, 758), doch ist der Erfolg einer künstlichen Fluorierung des Wassers fraglich geblieben (478).

Mehrfache Schwangerschaften scheinen das Risiko einer postmenopausalen Osteoporose zu reduzieren. Dies könnte mit der Zunahme der maternalen Knochenmasse zusammenhängen (741), die von der stark positiven Calciumbilanz der schwangeren Frau ausgeht (382). Auch bei sehr niedriger Calciumaufnahme verursacht der fetale Calciumbedarf kein mütterliches Defizit an Knochenmasse (860).

Pathophysiologie

Der Abfall der Östrogene, sei er plötzlich wie nach bilateraler Ovariektomie oder allmählich wie in der Perimenopause, führt zu einer erheblichen Steigerung des Knochenumbaus (Turnovers) (381). Gleichzeitig findet eine Veränderung der Knochenzellfunktionen statt, so daß *bei dem Knochenumbau stets weniger Knochen entsteht als abgebaut wird* (478). Der daraus resultierende beschleunigte Knochenverlust, der morphologisch durch ein Dünnerwerden der Kortikalis und einen Verlust an Trabekeln gekennzeichnet ist (38), tritt in erster Linie an den endostealen Oberflächen (Trabekeln und Kortikalis) auf (741). Dies deutet auf einen Defekt bei den multizellulären Umbaueinheiten hin (s. S. 294), der entweder zu einer Zunahme des Knochenabbaus durch die Osteoklasten oder zu einer Verringerung der Knochenneubildung durch die Osteoblasten führt.

Ursache des fokalen Knochenverlusts kann sowohl eine Veränderung der Osteoklasten- und Osteoblastenfunktion als auch eine Änderung ihrer Funktion oder Kinetik sein, insbesondere eine Aktivierung des Knochenumbaus. Zwar weist der Knochen bei der postmenopausalen Osteoporose nicht übermäßig zahlreiche Osteoklasten auf (324), doch geht durch den Östrogenmangel die Kontrolle des Knochenabbaus verloren. Histomorphometrische Untersuchungen haben gezeigt, daß er sich an der Trabekeloberfläche beschleunigt, während der Neuaufbau des Knochens unverändert bleibt oder leicht zurückgeht (324, 660, 733). Da bei jedem Umbauzyklus nur 95 % des resorbierten Knochens ersetzt werden – ein Nettoverlust an Knochenmasse von jeweils 5 % –, ergibt sich für eine Therapie die Forderung, die Aktivierungsphasen des Knochenumbaus zu unterdrücken, z. B. durch Östrogene und/oder Calcitonin. Dies bedeutet, *daß Östrogene nicht anabol, sondern antikatabol wirken,* d. h., daß sie nicht den Knochenaufbau steigern, *sondern die Geschwindigkeit der Knochenresorption hemmen.* Andererseits bedeutet dies auch, daß die Funktion bzw. Reaktion der Osteoblasten oder die Rekrutierung und Differenzierung ihrer Präkursoren bei einem Östrogenmangel gestört sind.

Trotz des engen Zusammenhangs zwischen Östrogenmangel und Veränderungen in der Regulation der Calciumhomöostase ist der Mechanismus, über den ein Abfall der Östrogene den schnellen Knochenverlust auslöst, umstritten. Keine der vielen In-vitro-Untersuchungen konnte bisher eine direkte Wirkung der Östrogene auf die Funktion der Knochenzellen demonstrieren. Ebensowenig konnte bisher die Existenz von Östrogenrezeptoren im Knochen nachgewiesen werden (478, 733). Allerdings wird Östron im Knochenmark von Mäusen angereichert, wobei möglicherweise die Stammzellen beeinflußt werden (118).

Man hat deshalb versucht, zwischen der Wirkung eines Östrogenabfalls auf die einzelnen an der Regulation der Calciumhomöostase beteiligten Faktoren und der gesteigerten Knochenresorption einen Kausalzusammenhang herzustellen, ohne daß dies bisher überzeugend gelungen ist. Denn weder bei gesunden noch bei an Osteoporose leidenden postmenopausalen Frauen verhält sich die Serumhomöostase des Calciums so, als ob sie unter der Belastung eines Calciummangels stünde (741). Beispielsweise ist Calcium meist im Normalbereich und nur gelegentlich leicht erhöht (295, 1012). Häufig ist dagegen der Serumspiegel von $1{,}25(OH)_2D_3$ und damit die intestinale Calciumabsorption reduziert, so daß *die altersabhängige Calciummalabsorption noch verstärkt wird* (446, 478). Das $1{,}25(OH)_2D_3$-Defizit könnte mit einer Hemmung der renalen 1α-Hydroxylase aufgrund des Östrogenmangels und dem Anstieg der tubulären Phosphatreabsorption

(s. S. 297) zusammenhängen. Allerdings können die niedrigen $1{,}25(OH)_2D_3$-Spiegel nur bei der Hälfte der Patientinnen durch die Gabe von Östrogenen normalisiert werden (297), und bei jüngeren Frauen mit Osteoporose, die sich in einer Phase beschleunigten Knochenverlustes befinden, sind sie sogar normal (478). Wenn als Folge einer verminderten intestinalen Calciumabsorption der Calciumspiegel abfällt, wird dies über eine erhöhte PTH-Sekretion und damit durch eine gesteigerte Calciummobilisierung aus dem Knochen kompensiert (792). Zwar ist der Serumspiegel des PTH bei den meisten Frauen mit postmenopausaler Osteoporose normal, doch findet man gelegentlich erhöhte PTH-Werte, insbesondere bei Frauen mit Beckenfrakturen (448). Von größerer Bedeutung für die Entstehung der postmenopausalen Osteoporose dürfte jedoch *die Abnahme des Calcitoninspiegels nach der Menopause* (383, 622, 872) sowie das altersabhängige Nachlassen der Calcitoninreaktion auf sekretorische Stimuli sein (828). Dies ist eine direkte Folge des Östrogenmangels, *denn eine Östrogensubstitution verstärkt deutlich die Calcitoninsekretion* (635, 872, 972). (Abb. **68**).

Der von dem Östrogenmangel ausgehende Abfall der Calcitoninsekretion (871) schwächt die vom Calcitonin ausgehende antagonistische Beschränkung der PTH-Wirkung auf die Osteoklasten, d. h. die Osteoklastenaktivität steigt an (s. S. 296). Da auch die Serumkonzentration des PTH altersabhängig ansteigt, verstärkt sich seine Wirkung und die Knochenresorption nimmt zu, insbesondere in der Kompakta. Auf diese Weise kann der postmenopausale Östrogenmangel eine Steigerung der Kollagenolyse nicht nur im

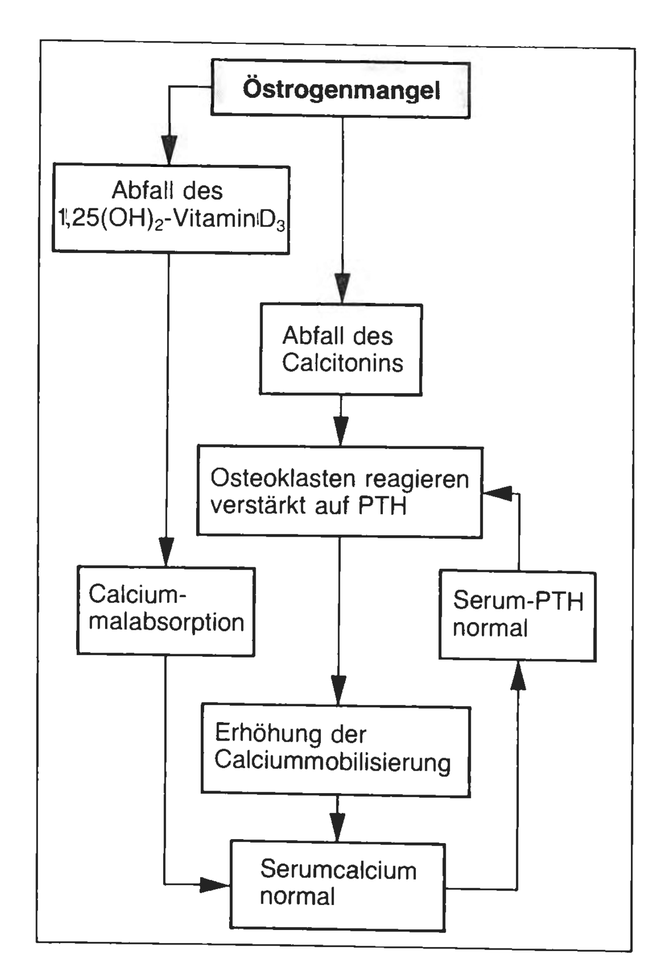


Abb. **68** Möglicher Zusammenhang zwischen einem postmenopausalen Östrogenmangel und der gesteigerten Knochenresorption bei Osteoporose.

Knochen, sondern auch in der Haut auslösen (324). Trotz der Zunahme der Calciummobilisierung aus dem Knochen steigt der Calciumspiegel nur leicht an, weil die intestinale Calciumabsorption reduziert ist. Bei einem normalen Calciumspiegel bleibt auch das Serum-PTH unverändert.

Weitere nachteilige Faktoren:

Calciummangel bei der Ernährung

Die mangelhafte Zufuhr von Calcium mit der Nahrung kann einen wichtigen Faktor bei der Entwicklung der postmenopausalen Osteoporose darstellen. Beispielsweise nehmen amerikanische Frauen über 45 Jahre mit durchschnittlich 450–500 mg Calcium täglich nur etwa die Hälfte der optimalen Menge von 1000 mg Calcium auf (42), so daß eine ständige negative Calciumbilanz entsteht. Dieses relative Calciumdefizit führt über die Calciummobilisierung aus dem Skelett *zu einem jährlichen Knochenverlust von 1 bis 1,5 %*. Häufig hängt eine Hypokalzämie mit einem Magnesiummangel zusammen, der zu einer PTH-Resistenz in der Niere und dem Skelett führen kann (783). Dazu kommt, daß ältere Frauen Calcium schlechter aus der Nahrung resorbieren als jüngere und daß bei ihnen die Anpassung der intestinalen Calciumabsorption auf ein verändertes Angebot beeinträchtigt ist, ebenso wie die Funktion der Niere. Letzteres macht sich in einer leichten Hyperkalzurie bemerkbar.

Einen erhöhten Calciumbedarf haben vor allem Frauen, die aluminiumhaltige Antazida einnehmen, viel koffeinhaltige Getränke konsumieren sowie eine kochsalz- und proteinreiche Diät bevorzugen. Auch bei vegetarischer Ernährung kann es zu einer Unterversorgung mit Calcium kommen, da das in Gemüse und Körnern in größeren Mengen enthaltene Oxalat und Phthalat Calcium bindet. *Die tägliche Gabe von 1,5 g Calcium verbessert bei postmenopausalen Frauen die Calciumbilanz und verringert den Knochenverlust.*

Vitamin-D-Mangel

Auch ein leichter Vitamin-D-Mangel, der durch mangelhafte Ernährung, durch ein Magnesiumdefizit oder eine zu geringe Sonnenexposition bedingt sein kann, sollte vermieden werden, da er die Calciumabsorption verringert und eine negative Calciumbilanz im Knochen hervorruft (1, 2). Dies spielt vor allem nach Magen-Darm-Operationen eine Rolle (175). In solchen Fällen können leicht erniedrigte $1,25(OH)_2D_3$-Spiegel durch die Gabe von $1,25(OH)_2D_3$ normalisiert werden (297).

Bei der Therapie der postmenopausalen Osteoporose sollte jedoch wegen der ungünstigen Nebenwirkungen auf die Gabe von Vitamin D verzichtet werden (s. S. 317).

Hyperprolaktinämie

Auch jüngere Frauen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe aufgrund eines Hypophysenadenoms weisen im Vergleich zu gesunden Frauen (480), aber auch zu amenorrhoischen Frauen mit normalem Prolaktinspiegel (810) eine signifikant geringere Knochendichte auf. Da die Serumkonzentrationen von Calcium, Phosphat, alkalischer Phosphatase, PTH sowie Vitamin D dabei im Normalbereich liegen und sich auch der

(sehr niedrige) Östradiolspiegel bei beiden Gruppen nicht unterscheidet, dürfte es sich um einen direkten Effekt des Prolaktins handeln. Bei entsprechend hohen Prolaktinwerten (und Östradiolwerten unter 20 pg/ml) erreicht die Knochendichte nicht einmal die Durchschnittswerte postmenopausaler Frauen (480).

Kortikoidosteoporose

Die exzessive Zufuhr von exogenen Corticosteroiden oder deren gesteigerte Bildung (Hyperkortisolismus) beim Cushing-Syndrom führt infolge einer Stimulierung des Knochenabbaus, einer Hemmung der Knochenbildung und einer Verminderung der intestinalen Calciumabsorption zur sogenannten Kortikoidosteoporose (s. S. 299) (324).

Bei einer Reihe von Erkrankungen ist jedoch eine Kortikoidbehandlung über längere Zeit notwendig (z. B. rheumatische Arthritis, Lupus erythematodes, Asthma, Dermatomyositis), so daß es z. B. bei einer Therapie mit 15 mg Prednison oder mehr täglich, zu einer iatrogenen Osteoporose kommen kann.

Deshalb sollten Kortikoide nur sparsam und zeitlich begrenzt angewandt werden, insbesondere bei Frauen in der Postmenopause. Die Gabe von Östrogenen oder Anabolika als flankierende Maßnahme bringt keine echte Besserung. Dagegen scheint die Verabreichung von Rinderknochenpulver (gut resorbierbares Hydroxyapatit) erfolgversprechend zu sein (248).

Körperliche Inaktivität

Bei einer vollständigen Immobilisierung über mehrere Wochen oder Monate kommt es zur sogenannten *Immobilisierungsosteoporose,* da der mechanische Reiz für den Knochenaufbau fehlt (s. S. 294). Die bei vielen älteren Frauen stattfindende Einschränkung der körperlichen Aktivität kann möglicherweise den Prozeß der postmenopausalen Osteoporose verstärken, da die Knochenmasse mit der physischen Aktivität korreliert (83). Zwar läßt sich durch eine mäßige Belastung die Knochenmasse bei gesunden Erwachsenen nicht erhöhen (369), bei stärkerer körperlicher Belastung (z. B. Marathonlauf) jedoch bleibt die Reduktion der Muskel- und Knochenmasse im Alter aus (20). Aufgrund verschiedener Untersuchungen kann man annehmen, daß körperliche Aktivität in einem gewissen Ausmaß die Entwicklung einer postmenopausalen Osteoporose verhindern oder zumindest verzögern kann (19). Allerdings muß dabei das erhöhte Risiko älterer Menschen für Knochenbrüche beachtet werden.

Hyperthyreose

Die Überfunktion der Schilddrüse oder eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen aktivieren den Knochenabbau (s. S. 298). Da bei postmenopausalen Frauen mit jedem Umbauzyklus Knochensubstanz verlorengeht (s. S. 303), beschleunigt eine Hyperthyreose den Knochenverlust und erhöht das Frakturrisiko.

Andere Faktoren

Eine Behandlung mit Antikoagulantien oder Antikonvulsantien, der Abusus von Antazida oder Alkohol sowie chronische Störungen der renalen oder hepatischen Funktionen können den Knochenverlust verstärken.

Zusammenfassung

Die postmenopausale Osteoporose beruht in erster Linie auf einer Beschleunigung des altersbedingten Verlusts an Knochenmasse durch den Ausfall der Östrogene. Entscheidend für die Entwicklung einer symptomatischen Osteoporose bzw. für das Auftreten einer Fraktur ist der Zeitpunkt, an dem die vom Knochenvolumen abhängige Bruchschwelle erreicht wird. Dies hängt einerseits von der gesamten Knochenmasse während der Skelettreife bzw. vor dem Beginn des Knochenverlusts ab, die von genetischen und ernährungsbedingten Faktoren sowie von der körperlichen Aktivität während der Skelettentwicklung und -reife in jüngeren Jahren bestimmt wird. Andererseits können auch der bei älteren Frauen häufige Calciummangel aufgrund mangelhafter Calciumzufuhr und -absorption sowie die Einschränkung der körperlichen Aktivität zu einer Beschleunigung des Knochenverlusts beitragen. Auch ein leichter Vitamin-D-Mangel und verschiedene Erkrankungen können gelegentlich eine Rolle spielen.

Verantwortlich für den beschleunigten Knochenverlust aufgrund des Ausfalls der Östrogene dürfte primär die Abnahme der Calcitoninsekretion verantwortlich sein. Dadurch wird die antagonistische Beschränkung der PTH-Wirkung am Knochen (nämlich die PTH-stimulierte osteoklastische Knochenresorption) durch das Calcitonin abgeschwächt. Dies ist auch der Grund dafür, daß trotz normaler PTH-, Calcium- und Phosphatspiegel der Knochenverlust ständig weitergeht.

Diagnose der postmenopausalen Osteoporose

Asymptomatische Osteoporose

Bei der klinisch manifesten Osteoporose handelt es sich um eine Abnahme der Knochenmasse in einem solchen Ausmaß, *daß schon eine geringe Belastung zu einer Fraktur führen kann*. Deshalb wurden in der Vergangenheit Wirbelfrakturen als wesentlich für die Diagnose der Osteoporose betrachtet. Da inzwischen klar ist, daß eine akute Fraktur nur die Folge eines nach der Menopause beschleunigten Knochenverlusts ist, wäre die Diagnose einer asymptomatischen Osteoporose von großer Bedeutung, insbesondere wegen der gesteigerten Morbidität und Mortalität bei Oberschenkelhalsfrakturen.

Zwar weisen postmenopausale Frauen, die Frakturen erlitten haben, im Durchschnitt einen stärkeren Knochenverlust auf als solche ohne Knochenbrüche; im Einzelfall braucht aber durchaus kein Unterschied zu bestehen, so daß es eine Frage der Umstände oder des Zufalls ist, wenn bisher keine Fraktur aufgetreten ist.

Grundsätzlich ist es sehr schwierig, den tatsächlichen Zustand des Skeletts beim Fehlen von Symptomen festzustellen. Ein früher postmenopausaler Knochenverlust kann nur

mit modernen Methoden entdeckt werden (s. S. 309). In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob sich das Risiko einer bevorstehenden Fraktur eher aus Änderungen der Trabekelstruktur (Spongiosa) (846) oder aus der Dicke der Kortikalis des Oberschenkelhalses (350) erkennen läßt. Da sich die postmenopausale Osteoporose zunächst an der Spongiosa der Wirbelkörper manifestiert, kann man den Knochenschwund mit Hilfe einer *Computertomographie* oder einer *Doppelstrahlröntgenspektrophotometrie* zuerst an der Wirbelsäule nachweisen, und zwar wesentlich zeitiger als durch eine Messung der Dicke der Kortikalis oder durch Photonenabsorptiometrie. Wichtig ist aber die Tatsache, daß es häufig zu asymptomatischen Frakturen kommt, die dann zufällig bei Röntgenaufnahmen entdeckt werden.

Es gibt Versuche, mit Hilfe laboranalytischer Methoden die Frauen zu erkennen, die einen schnellen Knochenverlust erleiden, z. B. durch Bestimmung der Fettmasse (Gewicht), der Körpergröße, der urinären Calcium- und Hydroxyprolinausscheidung, der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, des Östradiols und Östrons. Es ist aber bis heute nicht gelungen, mit ausreichender Sicherheit anhand dieser Parameter eine Prognose zu stellen.

Symptomatische Osteoporose

Am häufigsten sind spontane Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper sowie Schenkelhals-, Oberschenkel- und Unterarmfrakturen. Gelegentlich kommt es auch nur zu akuten Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule, wobei der Schmerz lateral ausstrahlen und chronisch werden kann. Möglicherweise gehen solche Beschwerden von Mikrofrakturen aus, die zunächst auf Röntgenaufnahmen nicht sichtbar sind (446). Erst eine spätere zweite Aufnahme zeigt dann, daß eine allmählich ablaufende Wirbelinfraktion Ursache der Schmerzen ist (292). Es konnte gezeigt werden, daß bei Wirbelfrakturen das *Trabekelvolumen* deutlich verringert ist, während bei Frakturen der Hüfte vor allem die *Kortikalis* betroffen ist. Das bedeutet, daß der Knochenverlust bei postmenopausalen Frauen unterschiedliche Bereiche erfaßt und heterogener Natur ist (448).

Bei multiplen Wirbelkompressionsfrakturen kommt es zu Versteifungen und Deformierungen, d. h. zu der charakteristischen progressiven Verkrümmung der Wirbelsäule (Kyphose), wobei die Patientinnen langfristig an Körpergröße verlieren, und zwar in der Oberlänge. Zur akuten Wirbelkörperinfraktion kommt es meist schon während einer normalen und banalen Tätigkeit wie Aufstehen, Bücken oder Heben, seltener durch einen Sturz. Betroffen sind vor allem die Wirbel zwischen dem achten Brustwirbel und dem zweiten Lendenwirbel. Meistens tritt der Schmerz sofort auf und ist an der Frakturstelle lokalisierbar; gelegentlich wird aber auch über Schmerzen im lumbosakralen Bereich geklagt, obwohl die Fraktur einige Segmente höher liegt.

Aus diesem Grunde kann eine Wirbelfraktur im Bereich der Brustwirbelsäule übersehen werden, wenn die Röntgenaufnahme nur den lumbosakralen Schmerzbereich erfaßt. Bei Frakturen zwischen dem 10. Brustwirbel und dem 2. Lendenwirbel kann es am 2. oder 3. Tag zu einem leichten Ileus kommen, der mehrere Tage anhält, aber meist ohne spezifische Behandlung wieder zurückgeht (292).

In diesem frühen Stadium findet man bei der Untersuchung eine unterschiedlich stark ausgeprägte willkürliche Einschränkung der Beweglichkeit der Wirbelsäule, sogar beim

Husten und Atmen. Neben dem beschleunigten Knochenverlust können aber auch andere Faktoren, z. B. eine leichte reversible Verringerung des mineralisierten Knochenvolumens (Osteomalazie) am Auftreten akuter Symptome beteiligt sein (430).

Normalerweise läßt sich die postmenopausale Osteoporose von anderen Knochenerkrankungen durch geeignete klinische, laboranalytische und radiologische Untersuchungen unterscheiden (324). Gelegentlich kann aber die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen ein multiples Myelom oder metastasierende Erkrankungen schwierig sein.

Eine fortgeschrittene postmenopausale Osteoporose, die nicht behandelt wurde, manifestiert sich in dem charakteristischen Bild einer kleinen Frau mit Rundrücken, die sich langsam und vorsichtig, offensichtlich unter großen Schmerzen, bewegt (324). Ihre Haut ist pergamentartig dünn aufgrund des erhöhten Kollagenabbaus. Röntgenaufnahmen zeigen eine generalisierte Ausdünnung der Kortikalis, eine Mobilisierung der Spongiosa und Kompressionsfrakturen der Wirbel. Die kollabierten Wirbel und der Rundrücken sind für die Abnahme der Körpergröße (etwa 1 cm pro Fraktur) verantwortlich. Der Rückgang der Körpergröße läßt sich auch an der Reduktion des Verhältnisses Größe – Spannweite erkennen, das normalerweise ausgeglichen ist.

Röntgendiagnostik

Eine genaue Bestimmung der Knochenmineralmenge ist mit konventioneller Röntgentechnik nicht möglich, da sie erst ab einem Mineralverlust von mindestens 30% einen Unterschied erkennen läßt.

Zur Feststellung eines postmenopausalen Knochenverlusts stehen heute eine Reihe diagnostischer Methoden zur Bestimmung der Skelettmasse zur Verfügung, z. B. die Messung der Dicke der Metakarpalia, die Photonenabsorptiometrie, die radiographische Densitometrie, die quantitative Computertomographie, Doppelstrahlspektrophotometrie oder die Neutronenaktivierungsanalyse (446). Dabei ist die Computertomographie die einzige sensitive Methode, die zwischen einem Verlust der Kortikalis und der Spongiosa differenzieren kann. Sieht man die Diagnose einer Osteoporose erst als erwiesen an, wenn bereits eine Fraktur vorliegt, könnte man den Nachweis auch mit Hilfe dieser empfindlichen Methoden nicht sicher führen. Selbst wenn man dieser extremen Definition nicht zustimmt, muß man zugeben, daß es im Einzelfall äußerst schwierig sein kann zu entscheiden, ob nun bereits eine postmenopausale Osteoporose vorliegt oder nicht. Sicher ist jedoch, daß man auch mit dem Einsatz moderner diagnostischer Methoden keine eindeutige Prognose bezüglich des Frakturrisikos stellen, wohl aber den fortschreitenden Knochenschwund und die Wirkung therapeutischer Maßnahmen dokumentieren kann.

Knochenbiopsie

Durch eine Knochenbiopsie und die histomorphometrische Untersuchung des gewonnenen Materials kann man nicht nur die Qualität und Struktur des Knochens erfassen, sondern auch andere Erkrankungen, die seine Struktur schwächen, ausschließen, z. B. eine Osteomalazie, ein multiples Myelom oder einen Hyperparathyreoidismus (292). Seitdem Tetrazyklin für die Knochenhistomorphometrie verwendet wird, ist es möglich,

den normalen wie auch den gestörten Prozeß des Knochenumbaus recht genau zu verfolgen. Dabei wird allerdings hauptsächlich die Aktivität der Osteoblasten erfaßt, weniger die osteoklastische Knochenresorption.

Laboranalytische Befunde

Es gibt leider kein einheitliches und typisches Muster der verschiedenen laboranalytischen Parameter bei der postmenopausalen Osteoporose. Die Bestimmung des Calciums und Phosphats im Serum erfaßt nur die momentane Lage der Homöostase. Da die Calciumhomöostase in einem sehr engen Bereich gesteuert wird, kommt es erst bei einer Entgleisung dieser Regulation zu größeren Veränderungen, die aber bei einer Osteoporose nicht gegeben sind. Dagegen ist der Phosphatspiegel einem täglichen Rhythmus mit einem Minimum am Mittag und einem nächtlichen Maximum unterworfen.

Bei der postmenopausalen Osteoporose ist der Calcium- und Phosphatspiegel normal oder nur leicht erhöht (295, 324, 1012). Dabei ist zu beachten, daß bei gesunden Frauen die Serumkonzentration von Calcium und Phosphat mit dem Alter abnimmt, was zum Teil auf einer Verschlechterung der intestinalen Calciumabsorption (162, 446) und einer Erhöhung der renalen Calciumausscheidung (162, 163) beruht. Bei Einnahme von Calcium nehmen dessen Serumspiegel und urinäre Ausscheidung zu, während die anderen Parameter (PTH, $1{,}25(OH)_2D_3$, Phosphat) sich praktisch nicht weiter verändern (741, 742).

Der Serumspiegel von PTH ist bei postmenopausaler Osteoporose meist im Normalbereich; in Einzelfällen kann es, bei gleichzeitig normalem Serumcalcium, erhöht sein (420, 895). Auch hier ist zu beachten, daß ein altersabhängiger Anstieg des PTH, möglicherweise als Reaktion auf den altersbedingten Calciumabfall, stattfindet (446, 997).

Die Serumkonzentration von $1{,}25(OH)_2D_3$ ist bei Osteoporosepatientinnen erniedrigt (757), vermutlich als direkte Folge des Östrogenmangels, möglicherweise auch als Reaktion auf einen primären Calcium- und Phosphatanstieg (295, 296, 742) bzw. auf die damit verbundene Suppression des PTH (741). Im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Frauen haben postmenopausale Frauen mit Osteoporose normale $24{,}25(OH)_2D_3$- und $25(OH)D_3$-Spiegel (757, 861).

Da bei manchen Patientinnen das $1{,}25(OH)_2D_3$ nach Gabe von $25(OH)D_3$ nicht ansteigt, kann eine Störung der renalen 1α-Hydroxylase und damit der Synthese von $1{,}25(OH)_2D_3$ als Ursache angenommen werden (1013) (s. S.297). Dies erklärt auch, warum man bei älteren Osteoporosepatientinnen einen abgeschwächten Anstieg des $1{,}25(OH)_2D_3$-Spiegels nach Gabe von PTH (853) findet. Allerdings nimmt auch bei Frauen ohne Osteoporose mit steigendem Alter der $1{,}25(OH)_2D_3$-Spiegel ab (297).

Der *Calcitoninspiegel* nimmt nach der Menopause ab (383), insbesondere bei Frauen mit Osteoporose (622). Ebenso läßt aufgrund des Östrogenmangels und altersabhängig die Reaktionsfähigkeit der Calcitoninfreisetzung gegenüber sekretorischen Stimuli nach (828).

Das *Wachstumshormon* (STH) ist dagegen unverändert (220).

Die *alkalische Phosphatase* im Serum kann bei der postmenopausalen Osteoporose normal (163) oder erhöht sein (162). Sie gibt einen Hinweis auf eine relativ normale Funk-

tion der Osteoblasten, die dieses Enzym freisetzen. Lediglich bei einer Fraktur ist sie leicht erhöht (446) und signalisiert damit den gesteigerten Knochenaufbau während des Heilungsprozesses (430).

Die urinäre *Hydroxyprolinausscheidung* korreliert mit der Geschwindigkeit des Knochenumbaus, d. h. mit der Resultierenden aus Knochenabbau und -aufbau (512). Da das Hydroxyprolin das Endprodukt des Kollagenabbaus ist, spiegelt es im wesentlichen die Aktivität der osteoklastischen Knochenresorption wider und *ist deshalb bei der postmenopausalen Osteoporose erhöht* (162). Dabei korreliert die Konzentration von Hydroxyprolin im Urin mit den Resorptionsoberflächen des Knochens (296). In der Postmenopause sind die urinäre Calcium-Kreatinin-Ausscheidung (~ 0,13) und die Hydroxyprolin-Kreatinin-Ausscheidung (0,028) im Vergleich zu jungen Frauen (0,093 bzw. 0,020) erhöht.

Durch eine Behandlung mit Östrogenen oder Calcitonin wird die Ausscheidung des Calciums und Hydroxyprolins reduziert. Die Serumelektrophorese zeigt bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose keine Veränderungen (324).

Ähnlich verhält es sich mit den meisten Sexualhormonen. Gesunde postmenopausale Frauen unterscheiden sich von Osteoporosepatientinnen weder im FSH-, LH-, Testosteron-, Androstendion-, Östradiol-, Östron- und Cortisolspiegel noch bei den Serumkonzentrationen der Bindungsproteine (42, 202, 203). Die Bedeutung eines signifikant niedrigeren Progesteronspiegels von 0,38 ± 0,2 ng/ml bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gegenüber 0,75 ± 0,4 ng/ml bei gesunden postmenopausalen Frauen erscheint bei diesen geringen Werten fraglich (42). Auch die Bedeutung der gelegentlich gefundenen positiven Korrelation des freien Östradiols und Testosterons bzw. der negativen Korrelation des SHBG mit dem relativen Körpergewicht (201, 652) und mit der Häufigkeit osteoporotischer Frakturen (203) ist ebenfalls sehr umstritten (202).

Die urinäre Ausscheidung der γ-Carboxyglutaminsäure ist bei Osteoporose um 50 % erhöht, während *Osteocalcin,* das bei der Mineralisierung des Knochens eine wichtige Rolle spielt, *im Normbereich bleibt* (341). Normalerweise stammen nur 20 % der γ-Carboxyglutaminsäure aus dem Knochen (die restlichen 80 % aus den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren); sie entsteht vermutlich durch proteolytischen Abbau des Osteocalcins.

Therapie und Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose

Die Behandlung der Osteoporose erfolgt auf zwei Ebenen. Bei Patientinnen, die bereits Frakturen erlitten haben, steht die Behandlung der Schmerzen, die Stabilisierung der betroffenen Skeletteile und die Verhinderung neuer Frakturen im Vordergrund.

Langfristig gesehen ist es das Ziel der Behandlung, den Prozeß des Knochenverlusts aufzuhalten und, wenn möglich, den Aufbau neuen Knochens anzuregen (103).

Prophylaktische Maßnahmen sollten bereits in der Perimenopause mit dem Ziel einsetzen, den beschleunigten Knochenverlust, der mit dem Abfall der Östrogene verbunden ist, zu verhindern.

Akute Osteoporose

In der Regel heilen spontane Wirbelkompressionsfrakturen bei postmenopausaler Osteoporose auch ohne medizinischen Beistand aus (292). Die Behandlung beschränkt sich in der akuten Phase der ersten Woche auf eine gelockerte Bettruhe, um die Schmerzen möglichst gering zu halten. Eine *analgetische Behandlung* mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder peripher wirksamen Analgetika (Prostaglandinhemmer) ist dabei sinnvoll (261). Erst wenn trotz ausreichender Dosierung die Schmerzdämpfung zu gering ist, sind zentral wirkende Analgetika angebracht.

In der folgenden Zeit sind *Liegepausen* von 20 Minuten Dauer in Abständen von 2 bis 3 Stunden zu empfehlen, um weitere Wirbelinfraktionen zu verhindern (292). Nach 2 bis 3 Monaten sollte eine Fraktur soweit ausgeheilt sein, daß keine starken lokalen Schmerzen mehr bestehen. Zu diesem Zeitpunkt verschieben sich häufig die ursprünglich nahe der Fraktur lokalisierten Schmerzen in den lumbosakralen Bereich, was sich vor allem bei körperlicher Aktivität bemerkbar macht (292). Durch *physikalische Therapie* und Fortsetzung der Liegepausen sollte innerhalb von 6 bis 9 Monaten eine weitgehende Schmerzfreiheit erzielt werden.

Da chronische Schmerzen auch Ausdruck psychischer Probleme sein können bzw. Schmerzzustände auch psychische Reaktionen nach sich ziehen können, sollte gegebenenfalls die Möglichkeit eines Einsatzes von Psychopharmaka in Erwägung gezogen werden (261).

Prophylaxe und Therapie

Östrogene

Eine große Anzahl von Untersuchungen hat gezeigt, daß Östrogene hinsichtlich des Knochenumbaus nicht anabol, sondern antikatabol wirken. Dementsprechend läßt sich der Knochenverlust gesunder postmenopausaler Frauen durch die Behandlung mit Östrogenen hemmen (13, 409, 417, 530, 534, 606, 607, 657, 742, 962); ob sich dadurch aber eine Zunahme der Knochenmasse erreichen läßt, ist immer noch fraglich, und eine Dauerbehandlung mit Östrogenen kann aus vielerlei Gründen recht problematisch sein (34, 174, 361, 439, 855, 961).

Die Indikation für eine Östrogenbehandlung sollte sorgfältig gestellt werden, da z. B. eine Osteoarthrose (z. B. des Handgelenks) durch eine Östrogentherapie nicht gebessert werden kann (222).

Die Risiken der Östrogenbehandlung können durch Anwendung möglichst niedriger Dosierungen, insbesondere von Östradiol, sowie durch eine zusätzliche zyklische Gestagengabe weitgehend reduziert werden. *Zweifellos stellt die Östrogenbehandlung die einzige Therapie dar, deren langfristiger Erfolg unbestritten ist.* Nur bei Frauen, bei denen Östrogene kontraindiziert sind oder die wegen der Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen eine Östrogenbehandlung ablehnen, kommen andere Therapieformen (z. B. Gestagene) in Frage.

Es gibt leider noch immer keine Möglichkeit, um die Frauen zu erkennen, die besonders für eine Osteoporose disponiert sind. Bei manchen Frauen beginnt der Knochenverlust

schon einige Jahre vor der Menopause, so daß hier eine frühzeitige Östrogenprophylaxe indiziert wäre. *Wichtig ist, daß die Substitution mit Östrogenen rechtzeitig* – vor dem Auftreten von Beschwerden oder Frakturen – *begonnen wird.* Es hat sich gezeigt, daß Frauen mit früher Menopause und einer entsprechenden Familienanamnese ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen. Deshalb sollte wenigstens der vorzeitige Verlust der Ovarialfunktion, z. B. beim Climacterium praecox oder aufgrund einer Ovarektomie, durch eine Substitution der Östrogene ausgeglichen werden, um den schnellen generalisierten Knochenverlust, der insbesondere die Spongiosa betrifft, zu verhindern (502). Da Frauen mit geringer Gesamtknochenmasse vermutlich mehr gefährdet sind, sollten Patientinnen von grazilem Habitus, vor allem bei einer Unterversorgung mit Calcium, rechtzeitig mit Östrogenen behandelt werden.

Über eine Östrogentherapie muß von Fall zu Fall entschieden und der Nutzen gegenüber dem Risiko individuell abgewogen werden; d. h. die Beseitigung oder Linderung klimakterischer Beschwerden und die Erhaltung der Festigkeit des Skeletts müssen gegenüber den Risiken einer Östrogentherapie abgewogen werden, wobei die Patientinnen an der Entscheidungsfindung beteiligt werden sollten (741). Es hat sich gezeigt, daß vor allem jüngere Frauen einer Östrogenbehandlung zustimmen, während ältere Frauen die damit verbundenen Kontrolluntersuchungen, eventuelle vaginale Blutungen und die zur Kontrolle erforderlichen Endometriumbiopsien häufig als zu belastend empfinden (657).

Vor der Behandlung sollte möglichst eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden, um keine Hyperplasie des Endometriums oder ein Karzinom zu übersehen. Deshalb sollte jeder vaginalen Blutung in der Prä- und Perimenopause sowie allen postmenopausalen Blutungen nachgegangen werden, bevor Östrogene verordnet werden (741).

Entscheidend ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Frauen, die innerhalb von 1 bis 2 Jahren nach der Menopause mit der Östrogentherapie beginnen, *können sogar noch an Knochenmasse gewinnen* (196, 530, 607, 640) (Abb. **69**). Dies ist bei einem Therapiebeginn von mehr als 3 Jahren nach der letzten Menstruation nicht mehr gegeben, doch läßt sich ein weiterer Knochenverlust und weitere Frakturen verhindern (640, 742). Östrogene können selbst bei Patientinnen mit eingeschränkter körperlicher Aktivität den postmenopausalen Knochenverlust verhindern.

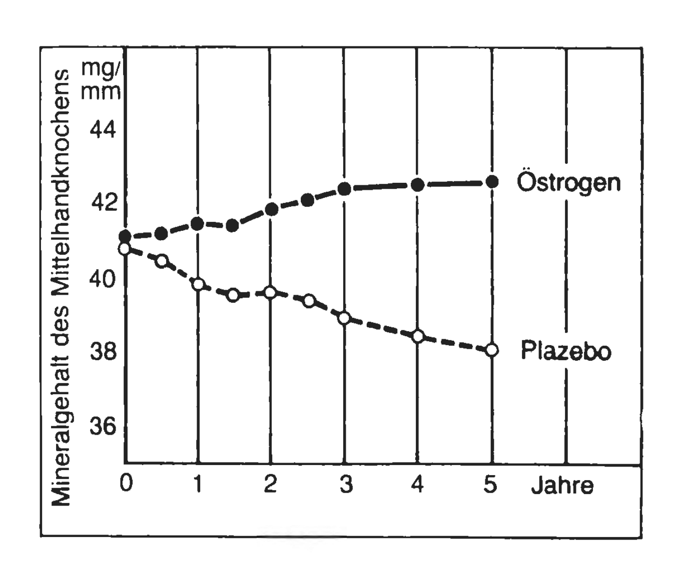


Abb. **69** Veränderung des Mineralgehalts des Mittelhandknochens bei bilateral ovarektomierten Frauen während einer 5jährigen Behandlung mit einem Östrogen oder einem Plazebo. Beginn der Therapie 3 Jahre nach der Ovarektomie (530).

Dosierung

Am wirksamsten ist die orale Gabe hoher Östrogendosen, wie z. B. 50 μg Äthinylöstradiol oder 2,5 mg konjugierter Östrogene, die vor allem bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose einen weiteren Knochenverlust und neue Frakturen verhindern kann (324, 370, 409, 530, 760). *Allerdings ist eine Dauerbehandlung mit solch hohen Östrogendosen und ohne zyklische Gestagengabe nicht zu verantworten.* Da zur Osteoporoseprophylaxe eine Langzeittherapie zu empfehlen ist, sollte eine möglichst niedrige Östrogendosis gegeben werden. Es wurde gezeigt, daß die minimale effektive Dosis zur Verhinderung der Osteoporose 1 mg Östradiol oder Östradiolvalerat bzw. 0,625 mg konjugierte Östrogene beträgt (380, 381, 606, 657, 742, 573, 442), wobei die zusätzliche Gabe von 1 bis 1,5 g Calcium zu empfehlen ist. Niedrigere Dosierungen sind unwirksam (532), auch wenn täglich 0,3 mg konjugierter Östrogene die Calciumausscheidung reduzieren; diese Dosis reicht nicht einmal dazu aus, den Reifeindex des Vaginalepithels zu verändern (310). Übrigens sollte daran gedacht werden, daß bei Raucherinnen wegen der verstärkten hepatischen Metabolisierung der Östrogene eine höhere Dosis notwendig sein kann (435). Da eine Therapie mit 2,5 mg Östronsulfat den Knochenverlust zwar verlangsamt, ihn aber nicht verhindert (501), kann man annehmen, daß vor allem die Equine für die Wirksamkeit der konjugierten Östrogene verantwortlich sind. Östriol ist zur Osteoporoseprophylaxe wenig geeignet, da es erst ab einer Tagesdosis von 12 mg, die in der Praxis nicht verwendet wird, den Knochenverlust hemmt (536).

Es hat sich gezeigt, daß die *orale Östrogenbehandlung wirksamer ist als die parenterale.* Möglicherweise spielen dabei hepatische Faktoren (z. B. Somatomedin, S. 298) eine Rolle (238).

Bei einer langfristigen Östrogentherapie sollte sichergestellt sein, daß durch eine regelmäßige zyklische Gestagengabe eine Hyperplasie des Endometriums verhindert wird (324). Dabei gilt als gesichert, daß die Zugabe eines Gestagens den knochenerhaltenden Effekt der Östrogene nicht beeinträchtigt, sondern sogar verstärken kann, vor allem, wenn es sich um Progesteronderivate handelt.

Es wurde gezeigt, daß die Behandlung mit unterschiedlich zusammengesetzten Östrogen-Gestagen-Sequenzpräparaten, sowohl in niedriger (1 mg bzw. 2 mg Östradiol + 0,5 mg bzw. 1 mg Östriol und zyklisch 1 mg Norethisteronacetat oder 2 mg Östradiol und zyklisch 1 mg Cyproteronacetat) als auch höherer Dosierung (4 mg Östradiol + 2 mg Östriol und zyklisch 1 mg Norethisteronacetat oder 2,5 mg konjugierte Östrogene und zyklisch 5 bis 10 mg Medroxyprogesteronacetat bzw. 5 mg Medrogeston oder 0,5 mg Levonorgestrel) den Knochenmineralgehalt erhöht und einen weiteren Knochenverlust verhindert (162, 163, 196, 271, 640, 742, 165, 328).

Therapiedauer

Der Behandlungserfolg bei der postmenopausalen Osteoporose ist um so größer, je länger die Therapie durchgeführt wird; sichtlich wirksam wird die Behandlung mit Östrogenen, unabhängig von der Dosis, erst nach mehreren Jahren (253, 269, 444, 681, 962). Die Therapie kann durchaus über einen Zeitraum von 20 bis 30 Jahren (je nach Alter) durchgeführt werden, d. h. auch Frauen über 70 Jahre können noch mit Östrogenen behandelt werden (253).

Quantitative mikroradiographische Untersuchungen bestätigen eine initiale Abnahme der Resorptionsoberflächen der Knochen, d. h. des Knochenabbaus, unter einer Östrogentherapie. Die Aktivität vorhandener Knochenumbaueinheiten nimmt bis zur neuen Knochenbildung zu. Dies dürfte auch mit dem Anstieg des Calcitoninspiegels zusammenhängen (872). Schon während der ersten 12 bis 18 Monate kommt es zu einer Nettozunahme der Knochenmasse (223), und der Knochenmineralgehalt steigt um ca. 50 % (253, 269). Allerdings schützt die Langzeittherapie mit Östrogenen nicht alle Teile des Skeletts in gleicher Weise; beispielsweise reagieren die Wirbelkörper besonders gut mit einer Zunahme des Mineralgehalts. Die Häufigkeit osteoporotisch bedingter Unterarm- und Beckenfrakturen sinkt um etwa 50 bis 60 % (253, 417, 962) und die der Wirbelkompressionsfrakturen sogar um 90 % (534) ab. Raucherinnen bzw. postmenopausale Frauen mit Untergewicht scheinen hinsichtlich des Frakturrisikos auf eine Östrogentherapie besonders gut anzusprechen (990).

Die Östrogenbehandlung sollte so lange wie möglich durchgeführt werden, *da nach dem Absetzen der Knochenmineralgehalt wieder abnimmt* (165). Allerdings scheint der Verlust an Knochenmasse nicht so schnell zu erfolgen (417, 535) wie früher angenommen wurde (165, 324, 530). Selbst wenn dies der Fall sein sollte, wäre auch eine nur zeitweise Therapie von Vorteil, da der Knochenverlust insgesamt später beginnen würde (165). Wenn die Östrogenbehandlung aus zwingenden Gründen abgesetzt werden muß, sollte versucht werden, das Fortschreiten der Osteoporose soweit wie möglich mit anderen Mitteln (z. B. Gestagene, Calcium oder Calcitonin) aufzuhalten, um nicht alle Vorteile der bisherigen Behandlung zu verlieren.

Serumparameter

Die Untersuchung verschiedener laboranalytischer Parameter zeigte nach 6 bis 12 Monaten Östrogentherapie eine Abnahme des Calciums (von 9,5 auf 9,2 mg/100 ml), Albumins, Phosphats (von 3,6 auf 3,1 mg/100 ml), Osteocalcins (von 3,3 auf 0,9 ng/ml) und der alkalischen Phosphatase im Serum. Gleichzeitig findet man einen Anstieg des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 um 50 % und des Calcitonins um 60 %, und einen Abfall des 25-Hydroxy-Vitamins D_3, der urinären Hydroxyprolin-Kreatinin-Quotienten (−20 %) und des Calcium-Kreatinin-Quotienten (−35 %) (972). In ihrer Wirkung auf die Calcium-Kreatinin-Ausscheidung entsprechen 1,25 mg konjugierter Östrogene etwa 10 μg Äthinylöstradiol. Dabei bleibt der Serumspiegel des Kreatinins unverändert. Es scheint zu keinem Anstieg des PTH zu kommen (874). Die Calciumabsorption nimmt unter der Östrogenbehandlung zu (271, 296, 872, 874); ferner kommt es zu einer Abnahme des Somatomedins und zu einer Zunahme des Wachstumshormons (238), wodurch möglicherweise die Aktivität der Osteoblasten direkt beeinflußt wird.

Gestagene

Zur Verhütung und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose können auch Gestagene verwendet werden, insbesondere bei Frauen, bei denen Östrogene kontraindiziert sind (537, 571, 3). Denn auch die Gestagene, vor allem die Progesteronderivate, schützen – wenn auch in relativ hoher Dosierung – vor einem Knochenschwund.

Insbesondere *Medroxyprogesteronacetat*, das bei postmenopausalen Frauen, die Östro-

gene anwenden, zur Verminderung des Risikos eines Endometriumkarzinoms sowie zur Behandlung von Hitzewallungen eingesetzt wird, ***scheint den Knochenabbau zu hemmen.*** So verringert die vierwöchige Einnahme von täglich 10 oder 20 mg die bei postmenopausalen Frauen erhöhte Calcium- und Hydroxyprolinausscheidung im Urin auf Werte wie bei prämenopausalen Frauen. Megestrolacetat ist dagegen nur in sehr hohen Dosen wirksam (571, 250).

Gestagene vom Nortestosterontyp (z. B. täglich 10 mg Norethisteron oder Lynestrenol) verringern zwar ebenfalls die Calciumausscheidung und schützen vor Knochenverlust (295, 537, 221), doch sind sie zur Behandlung postmenopausaler Frauen (ohne gleichzeitige Gabe von Östrogenen) wegen der Unterdrückung der HDL-Serumkonzentrationen nicht so gut geeignet wie Medroxyprogesteronacetat, welches die Lipoproteine nicht oder nur geringfügig verändert (397). Auch wenn die Östrogene schon von der Dosis her bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose wirksamer sind, stellen die Gestagene doch eine brauchbare Alternative dar. Es ist nicht auszuschließen, daß ein synergistischer Effekt zwischen Östrogenen und Gestagenen zu einer weiteren Reduzierung der Dosis führen könnte, wenn die Steroide als Kombination gegeben werden.

Androgene – Anabolika

Die Wirksamkeit androgen-anaboler Steroide bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose wird kontrovers beurteilt (324, 223). Von den Androgenen ist bekannt, daß sie durch ihre anabole Wirkung auf den Muskel den Knochenumbau indirekt anregen; möglicherweise haben sie aber auch einen direkten Effekt auf den Knochen. Anabolika scheinen jedoch erst nach längerer Therapiedauer (2 bis 3 Jahre) eine sichtbare Wirkung zu haben. Unter der Behandlung mit Stanazolol steigt nach 2,5 Jahren der Gesamtgehalt an Calcium im Körper um 4 bis 5 %, die Calciumausscheidung und der PTH-Spiegel gehen zurück, und es kommt zu keinen neuen Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper (223). Allerdings nimmt dabei der Mineralgehalt des Kortex ab. Injektionen von 50 mg Nandrolondecanoat in dreiwöchigen Abständen verringern die Frakturhäufigkeit und reduzieren die Calciumausscheidung. Der Mineralgehalt des Kortex kann vorübergehend zunehmen, doch ist dieser Effekt nicht von Dauer (223). Die tägliche Einnahme von 5 mg Methandrostenolon über mehrere Monate reduziert zwar bei postmenopausalen Frauen den Calciumverlust (155), doch kommt es nicht zu einer Zunahme der Knochenmasse (22).

Es ist noch nicht geklärt, ob Anabolika tatsächlich anabol auf den Knochen wirken, oder ob sie – wie die Östrogene – einen antikatabolen Effekt haben. Auch wenn man mit ihnen eine gewisse Hemmung des Knochenverlusts erreichen kann (155), so sprechen die Nebenwirkungen auf die Leber (Hepatome, Peliosis hepatica) und androgenetische Erscheinungen gegen ihre alleinige Anwendung, zumal das Frakturrisiko nur unwesentlich beeinflußt wird (324, 886). Als androgenetische Erscheinungen sind vor allem Akne, Hirsutismus, Tieferwerden der Stimme und gelegentlich eine zwanghafte Steigerung der Libido beschrieben worden. Der Einfluß auf den Leberstoffwechsel macht sich in einem Anstieg der SGOT und anderer Transaminasen sowie des LDL-Spiegels und in einem starken Abfall des HDL bemerkbar (886, 223).

Vitamin D

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie ist der Serumspiegel des $1{,}25(OH)_2D_3$ um etwa 20 % erniedrigt (297, 555) und kann bei einem Teil der Patientinnen durch die Gabe von z. B. täglich 50 μg $25(OH)D_3$ normalisiert werden (1013), wodurch auch die Calciumabsorption ansteigt (296). Durch eine Behandlung mit dem aktiven Metaboliten $1{,}25(OH)_2D_3$ (Calcitriol) in Dosierungen von 0,5 bis 0,75 μg täglich kann die intestinale Calciumabsorption sogar normalisiert werden (759); darüber hinaus kann dabei auch ein Anstieg des Osteocalcins im Serum beobachtet werden (1014). Allerdings läßt sich mit dieser Therapie der Knochenverlust nicht aufhalten. Weder die alleinige Behandlung mit Vitamin D bzw. seiner Metaboliten (z. B. $1{,}25(OH)_2D_3$) noch als Zusatz zu anderen Behandlungsformen (Östrogene, Calcium, Fluor) haben eine günstige Wirkung auf die Knochenmasse oder das Frakturrisiko (163, 271, 657). Vielmehr sinkt der Knochenmineralgehalt unter der Vitamintherapie stärker als bei unbehandelten postmenopausalen Frauen (163, 271). Wegen der vielen ungünstigen Nebenwirkungen wie Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie (164, 163, 270, 271, 760) sowie der Erhöhung des Serumkreatinins (270, 555) sollte Vitamin D nicht zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt werden.

Calcium

Wenn bereits Frakturen aufgetreten sind, kann eine Therapie mit Calcium zwar keine Vermehrung der Knochenmasse bewirken; sie kann aber einen weiteren Knochenverlust hemmen (742), möglicherweise über eine Hemmung der PTH-Sekretion. Dadurch kann die bei älteren Frauen negative Calciumbilanz verbessert werden, bei der auch die Calciummalabsorption eine Rolle spielt.

Immerhin konnte durch *eine Langzeitbehandlung (12 Jahre) mit hohen Dosen von täglich 1,5 bis 2,5 g Calciumcarbonat* bei postmenopausalen Frauen mit generalisierter Osteopenie und einer Vorgeschichte von Wirbelfrakturen *die Frakturrate um 50 % gesenkt werden* (760). Dabei schützt die Calciumgabe besser vor dem Verlust der Kortikalis als vor dem der Spongiosa. Eine Kurzzeitbehandlung oder die Gabe niedriger Dosen von Calcium hat sich dagegen als wirkungslos erwiesen (163, 271, 379). Von großer Bedeutung ist die Calciumgabe als Zusatz zu anderen Therapieformen, und zwar besonders dann, wenn neue Knochensubstanz gebildet werden soll wie z. B. durch die Behandlung mit Fluorid (s. S. 319) oder Östrogenen (s. S. 312).

Bei Verabreichung einer niedrigen Östrogendosis (0,625 mg konjugierte Östrogene oder 20 μg Äthinylöstradiol) kann durch den Zusatz von 0,5 bis 1 g Calcium pro Tag die Calciumbilanz ausgeglichen gehalten werden (762), während bei unbehandelten postmenopausalen Frauen 1,5 g Calcium nötig sind (380) (Abb. **70**).

Das Risiko von Nebenwirkungen ist bei Einnahme von täglich 1,5 g Calciumgluconat, -carbonat oder -lactat gering. Doch sollte nach Beginn der Therapie der Calciumspiegel im Serum und Urin kontrolliert und bei Auftreten stark erhöhter Werte (über 11 mg/100 ml im Serum bzw. 350 mg/24 Std. im Urin) die Dosis reduziert werden. Darüber hinaus sollten Blutdruck und Nierenfunktion überwacht werden; die Bildung von Nierensteinen kann durch ausreichende Flüssigkeitsaufnahme verhindert werden (741).

Vermutlich ist die Calciumbehandlung in Form des Calciumapatits, eines mikrokristalli-

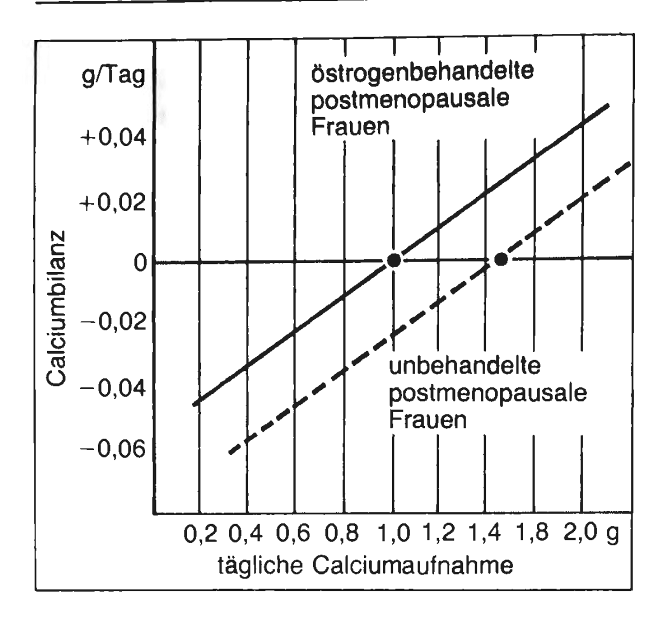


Abb. **70** Calciumbilanz postmenopausaler Frauen in Abhängigkeit von der täglich aufgenommenen Calciummenge: Einfluß einer Östrogentherapie (380).

nen Pulverextrakts aus Rinderknochen, noch wirksamer. Die Therapie reduziert den Verlust an Knochendichte und Körpergröße und lindert die Rückenschmerzen. Sie soll sogar – bei einer täglichen Dosis von 8 g (entsprechend 1,4 g Calcium und 2,1 g Phosphat) – zu einer Zunahme der Knochenmasse führen (248), selbst bei Frauen mit ausgeprägter Calciummalabsorption aufgrund einer Leberzirrhose.

Calcitonin

Bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose führt die Behandlung mit 50 oder 100 MRC-Einheiten Lachscalcitonin dreimal wöchentlich i. m. zusammen mit 1,2 g Calcium (Lactat oder Gluconat) pro Tag bei der Hälfte der Patientinnen innerhalb einer Woche zu einer subjektiven Besserung der Beschwerden, wobei es neben einer deutlichen Schmerzlinderung auch zu einer funktionellen Rehabilitation kommen kann. Längerfristig findet man eine Erhöhung des Gesamtkörpercalciums, eine Hemmung des Knochenabbaus, eine Steigerung der Knochenbildung und eine Verringerung des Frakturrisikos (154, 668, 952). Die Schmerzlinderung erklärt sich aus der raschen Hemmung der Knochenresorption; beim Knochenabbau kommt es lokal zu einem Anstieg der Prostaglandin- und Citrat- bzw. Lactatproduktion. Calcitonin scheint die Prostaglandinsynthese zu inhibieren und einen entzündungshemmenden Effekt sowie eine rasche zentrale analgetische Wirkung zu haben, die nicht über die Opiatrezeptoren verläuft. Allerdings führt eine Calcitonintherapie zu einem Anstieg des β-Endorphinspiegels. Insgesamt wird durch die Behandlung der Bedarf an Analgetika um etwa die Hälfte reduziert (479). *Eine Calcitonintherapie ist sinnvoll, wenn eine schnelle Besserung erreicht werden soll.* Wegen des Escape-Phänomens empfehlen sich wiederholte Behandlungsphasen von 3 bis 5 Wochen. Durch eine Calcitoninbehandlung werden Calcium, Phosphat und die alkalische Phosphatase im Serum sowie Calcium und Phosphat im Urin nicht verändert, während das urinäre Hydroxyprolin im Verlauf der Behandlung immer mehr absinkt.

Da der Calciumspiegel durch die alleinige Gabe von Calcitonin schnell und deutlich gesenkt wird, muß gleichzeitig Calcium verabreicht werden. Anderenfalls würde ein

Abfall des Serumcalciums zu einem Anstieg der PTH-Sekretion und damit zu einer gesteigerten Knochenresorption führen. Aus diesem Grund hat man versucht, durch die Verabreichung von nur 1 MRC-Einheit intramuskulär dreimal wöchentlich über mehrere Monate diesen sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Tatsächlich bewirkte selbst diese sehr niedrige Dosis einen Rückgang der Schmerzen und eine Abnahme der Knochenresorption bei gleichzeitiger Verbesserung der Calciumbilanz (623).

Die Nachteile der Calcitoninbehandlung, bei der sich das Lachscalcitonin als weitaus wirksamer erwiesen hat als das menschliche Calcitonin, sind die Kosten und die Notwendigkeit der parenteralen Applikation. Außer leichten allergischen Hautreaktionen an der Injektionsstelle (741) sind kaum Nebenwirkungen beschrieben worden.

Bei der Anwendung von Calcitonin kommt es zu einer Hemmung der Magensekretion, der Pankreasenzyme und des Insulins (Verschlechterung der Glucosetoleranz). Dies stellt auch bei einer länger dauernden Therapie kein Risiko dar, da es in den Zielorganen zu einem Adaptationsprozeß kommt. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen bleibt die Calcitonintherapie a priori wirkungslos. Vieles deutet darauf hin, daß es nach längerer Anwendung (etwa 2 Jahre) zu einem Verlust der Sensitivität gegenüber Calcitonin kommen kann („Escape-Phänomen") (733).

Fluorid

Die Fluoride zählen zu den wenigen Pharmaka, *die eine Zunahme der Knochenmasse bewirken können*. Allerdings ist ihre Anwendung nicht unumstritten, denn die optimale Therapieform und -dauer stehen noch nicht fest (103). Verschiedene Untersucher berichteten über abnorme histologische Befunde am Knochen, eine Verschlechterung von Arthrosen und eine Erhöhung des Frakturrisikos (418, 758). Bei der Einnahme von Fluorid kommt es nämlich zur vermehrten Einlagerung von Fluorapatit, das weniger löslich ist als Hydroxyapatit und anders kristallisiert, wodurch der Knochen weniger elastisch wird.

Fluoride entkoppeln den Prozeß des Knochenumbaus; die Osteoblasten werden schubweise stimuliert, so daß die Knochenneubildung begünstigt wird (64, 77, 347, 375). Dies betrifft vor allem die Spongiosa, während es bei der Kompakta eher zu einer Zunahme der Knochenresorption kommt (103). Deshalb ist der Effekt des Fluorids auf einen Teil des Skeletts nicht repräsentativ für die anderen Teile. Unter der Therapie wechseln Phasen des Knochenaufbaus mit solchen eines -abbaus ab.

Leider ist die therapeutische Breite gering: 30 mg täglich sind wirkungslos, während 90 mg eine – zumindest vorübergehende – abnorme Knochenbildung und verschiedene Nebenwirkungen hervorrufen. Da es bei höherer Dosierung bzw. bei alleiniger NaF-Behandlung zu einem Mineralisierungsdefekt kommen kann (64, 77), ist eine mäßige Dosis und die gleichzeitige Gabe von Calcium zu empfehlen. Die zusätzliche Verabreichung von Vitamin D bringt keine Verbesserung des Therapieerfolgs und muß häufig wegen einer Hyperkalzämie (über 10 mg Calcium) oder -urie (über 350 mg täglich) abgesetzt werden (760).

Bei 30 bis 60 % der Patientinnen treten Nebenwirkungen auf, die gelegentlich zum Abbruch der Therapie führen, in den meisten Fällen jedoch nur vorübergehend sind bzw. behandelt werden können. Insbesondere treten rheumatische Symptome (Synovialrei-

zung und Schmerzen in den großen Gelenken der unteren Extremitäten) sowie gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen auf (103, 370, 760). Daneben kommt es zur Osteomalazie, Anämie, Arthritis und häufig zu Frakturen. Fluorid ist ein starkes Zellgift, das verschiedene Enzyme blockiert. Möglicherweise ist eine intermittierende Behandlung (je 6 Monate mit oder ohne NaF) erfolgreicher als eine kontinuierliche, da auf diese Weise zuerst die Osteoidsynthese stimuliert wird und dann nach Absetzen des Fluorids die Mineralisierung ungestört ablaufen kann (370). Als Dauertherapie oder zur Prophylaxe dürfte die Behandlung mit Fluorid wohl nicht in Frage kommen.

Als wirksame Therapieform bei der postmenopausalen Osteoporose hat sich die tägliche Gabe von 50 bis 60 mg Natriumfluorid (zweimal je 25 bis 30 mg oral) erwiesen, die zur Verbesserung der Absorption eine Stunde vor dem Essen in Form einer magensäureresistenten Kapsel eingenommen werden. Zusätzlich werden 800 bis 1500 mg Calciumcarbonat – im Abstand von mindestens 4 Stunden nach der NaF-Gabe, um eine Störung der Absorption durch die Bildung von Calciumfluorid zu vermeiden – verabreicht (370, 760). Dieser etwas problematische Einnahmemodus könnte durch ein Kombinationspräparat aus Natriumfluorophosphat, Calciumgluconat und Calciumcitrat verbessert werden. Die Behandlungsdauer sollte zwischen 2 und 4 Jahren liegen.

Die klinische Wirkung ist sehr unterschiedlich und ist frühestens nach einjähriger Behandlung zu erwarten. Bei etwa 65 % der Patientinnen findet man nach 2 Jahren eine Zunahme der Knochenmasse in den Wirbelkörpern um 10 bis 15 %, wodurch das Frakturrisiko verringert wird (103, 370, 760). Bei einem Drittel der Patientinnen bleibt der Erfolg jedoch aus; möglicherweise müßte hier die Dosis auf 90 bis 100 mg erhöht werden. Dabei scheint ein sehr niedriges Trabekelknochenvolumen zu Beginn der Therapie mit einer schlechten Prognose verbunden zu sein. Histologisch ist die Wirkung schon nach 3 bis 6 Monaten sichtbar. Die Verzögerung der klinischen Wirkung hängt wohl damit zusammen, daß die Kalzifikation des fluorierten Osteoids längere Zeit benötigt. Die Frakturrate ist nach mehrjähriger Behandlung mit Natriumfluorid und Calciumcarbonat um über 60 % verringert, während die Kombination von Natriumfluorid, Calciumcarbonat und Östrogenen den Erfolg sogar auf über 90 % steigert (760).

Östrogen-Fluorid-Calcium

Einen noch besseren Erfolg bringt die Behandlung mit einer Kombination von Östrogenen, Natriumfluorid und Calcium (23, 370, 760).

Dabei wurden täglich 40 bis 60 mg NaF + 800 bis 1500 mg $CaCO_3$ + 0,625 bis 2,5 mg konjugierte Östrogene verabreicht. Die Frakturrate war nach 12jähriger Therapie um 93 % verringert.

Dabei wirken NaF und die Östrogene unabhängig voneinander, wobei Calcium und die Östrogene einen weiteren Knochenverlust hemmen, während NaF den Knochenaufbau fördert.

Unter der Behandlung mit Östrogenen war bei 13 % eine Kürettage bzw. Hysterektomie aufgrund von Menorrhagien oder Metrorrhagien erforderlich. Es kam aber in keinem Fall zu einem Endometriumkarzinom oder zu thromboembolischen Erscheinungen während des Behandlungszeitraums von 12 Jahren (760).

Auch hierbei hat sich eine zusätzliche Gabe von Vitamin D nicht bewährt.

Parathormon

Die zunächst paradox erscheinende Behandlung mit PTH, welches eigentlich den Knochenabbau stimuliert, geht von der Überlegung aus, daß ein Knochenaufbau nur dann stattfinden kann, wenn durch die Aktivierung der Osteoklasten neue multizelluläre Umbaueinheiten geschaffen werden.

Es gelang bei postmenopausaler Osteoporose durch tägliche Injektionen von Human-PTH (Fragment 1–34) in einer Dosierung, die keine Hyperkalzämie verursacht, den Knochenumbau zu steigern. Dabei war in den Trabekeln der Knochenaufbau noch stärker aktiviert als die Knochenresorption, so daß es hier insgesamt zu einer Zunahme der Knochenmasse kam. In der Kortikalis nahm dagegen die Knochenmasse ab (744, 854).

Thiazid

Die Verwendung dieses Diuretikums beruht im wesentlichen auf seiner hemmenden Wirkung auf die renale Calciumausscheidung. Dadurch wird die PTH-Sekretion verringert und ein weiterer Knochenverlust verhindert.

Da aber auch die $1{,}25(OH)_2D_3$-Synthese inhibiert ist, wird die intestinale Calciumabsorption reduziert (793).

Bei Patientinnen mit renaler Hyperkalzurie und sekundärem Hyperparathyreoidismus kann es deshalb die Funktion der Nebenschilddrüse hemmen, wobei eine Hyperkalzämie entstehen kann. Als Nebenwirkungen wurden eine Hyperkaliämie, Hypomagnesämie und Hyperurikämie beschrieben.

Bei postmenopausalen Frauen verringert eine Thiazidtherapie die Abnahme der Knochendichte jedoch nur für den begrenzten Zeitraum von 6 Monaten (907). Danach erweist es sich als wirkungslos, möglicherweise aufgrund des kompensatorischen Abfalls der intestinalen Calciumabsorption.

Kohärente intermittierende Therapie

Diese Therapieform versucht, mit Hilfe einer kurzzeitigen Fluorid- oder PTH-Behandlung die Knochenumbaueinheiten in synchroner Weise zu aktivieren (291). Durch die intermittierende Gabe der Aktivierungsfaktoren werden zunächst die Osteoklasten stimuliert, was schließlich auch eine Aktivierung der Osteoblasten zur Folge hat.

Durch geeignete Inhibitoren wird dann die osteoklastische Knochenresorption unterdrückt, die längerlebigen Osteoblasten bleiben während der folgenden Therapiepause aktiv, um neues Knochengewebe aufzubauen. Eine mehrmalige intermittierende Wiederholung dieses Behandlungsmusters kann letzten Endes zu einer Nettozunahme der Knochenmasse führen.

Körperliche Aktivität

Eine Steigerung der körperlichen Aktivität kann bei postmenopausalen Frauen vor der Entwicklung einer Osteopenie in gewissem Maße schützen. Zumindest wurde gezeigt, daß sich der Knochenmineralgehalt erhöhen läßt (21, 857).

Allerdings muß darauf geachtet werden, daß körperliche Übungen, bei denen das Achsenskelett beansprucht wird, zu Frakturen führen können, wenn eine Osteoporose besteht. Trotzdem sollten die betroffenen Frauen ermutigt werden, so aktiv wie möglich zu sein, ohne dabei in riskante Situationen zu geraten. Geeignet sind vor allem Wanderungen auf ebener Strecke (z. B. täglich etwa 5 km).

Darüber hinaus sollte eine Verbesserung der Ernährung (Versorgung mit Calcium) und der psychischen Situation (Depressionen) angestrebt werden.

Im Grunde ist eine Belastung des Skeletts für den Erfolg einer jeden Therapie unerläßlich. Nach Erreichen einer erträglichen Schmerzfreiheit sollte mit einer vorsichtigen Steigerung der körperlichen Aktivität begonnen werden, z. B. mit Schwimmen (s. S. 80).

Kontrazeption

Die Notwendigkeit kontrazeptiver Maßnahmen bei Frauen mittleren Alters ist erst seit wenigen Jahren in den Blickpunkt der Öffentlichkeit geraten. Der Grund für die zunehmende Beachtung dieses Problems ist nicht nur in der Tatsache zu suchen, daß die Lebenserwartung immer mehr zunimmt, sondern auch darin, daß – anders als früher – immer mehr Frauen über 40 Jahre ein aktives und befriedigendes Sexualleben führen. Über die Hälfte der Frauen zwischen 40 und 50 Jahren haben eine unveränderte Libido und zwei Drittel von ihnen geben eine Koitalfrequenz von mehr als zweimal wöchentlich an (94).

Leider ist der gegenwärtige Wissensstand über die Notwendigkeit, Praktikabilität, Akzeptanz, Zuverlässigkeit, Vorteile und Risiken der verschiedenen kontrazeptiven Methoden bei Frauen in der Prämenopause lückenhaft und widersprüchlich. Dies hängt zum Teil damit zusammen, daß die angeblichen und tatsächlichen Risiken der Pille von den Medien überzeichnet worden sind und in der Öffentlichkeit irrationale Ängste geweckt haben (818).

Die Notwendigkeit der Kontrazeption in der Prämenopause

Auch wenn nach dem 40. Lebensjahr die Fertilität rasch abnimmt – mit 40 Jahren beträgt die Konzeptionserwartung noch 3 %, mit 45 Jahren aber nur noch 0,2 % (718) –, *so verbleibt doch ein gewisses individuelles Schwangerschaftsrisiko.* Die Abnahme der Fertilität schwankt von Frau zu Frau beträchtlich, und es gibt keine Möglichkeit, den Zeitpunkt der Menopause vorherzusagen. Immerhin ovulieren noch etwa 90 % der Frauen zwischen 40 und 55 Jahren in jedem Zyklus, sofern sie noch regelmäßig menstruieren (618, 354). Dagegen finden bei Frauen mit Oligomenorrhoe nur in einem Drittel der Zyklen Ovulationen statt, und je länger der Zyklus dauert, um so seltener kommt es zur Ovulation. Bei einer Zyklusdauer von 21 bis 35 Tagen beträgt die Ovulationsrate 90 %, bei 36 bis 50 Tagen 55 %, bei 51 bis 75 Tagen 40 % und bei einer Zykluslänge von über 75 Tagen 17 % (618). Demnach ist das Schwangerschaftsrisiko bei prämenopausalen Frauen mit unregelmäßigen Zyklen relativ gering. Da aber die Möglichkeit, schwanger zu werden, nicht ganz ausgeschlossen werden kann, sollten auch diese Frauen Kontrazeption betreiben. Um ganz sicher zu gehen, sollten bis zum Alter von 50 Jahren noch über einen Zeitraum von 1 bis 2 Jahren nach der letzten Menstruation kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden, auch wenn zu diesem Zeitpunkt eine Schwangerschaft unwahrscheinlich ist (98). Denn auch nach einer 2- bis 6monatigen Amenorrhoe sind in diesem Alter noch gelegentlich Ovulationen beobachtet worden. Dabei ist wichtig, daß solche Ovula-

tionen auch dann auftreten können, wenn zuvor FSH-Spiegel im postmenopausalen Bereich festgestellt worden waren.

Die starke Abnahme der Fertilität in der Prämenopause – selbst bei regelmäßigen ovulatorischen Zyklen – geht vor allem auf die steigende Zahl von Zyklen mit Lutealphasendefekt (750, 968) (s. S. 132), auf eine Zunahme der Störung des Eitransports bzw. anderer Tubenfaktoren (913) oder auf eine verzögerte Implantation zurück (888, 284). Dazu kommt, daß auch die Fertilität des Partners abnehmen kann. Eine gewisse Rolle dürfte in vielen Fällen das Nachlassen der sexuellen Aktivität spielen.

Von den schwangeren Frauen in den USA und in Großbritannien sind nur knapp 1 % zwischen 40 und 44 Jahre, 0,1 % zwischen 45 und 49 Jahre und nur 0,005 bis 0,01 % über 50 Jahre alt (718, 340). Bei 25 bis 40 % dieser Schwangerschaften kommt es zum Spontanabort und etwa ebenso viele werden abgebrochen – ein weiteres Argument für die Notwendigkeit einer Kontrazeption in der Prämenopause. Darüber hinaus steigen in diesem Alter die perinatale Mortalität und die Häufigkeit kongenitaler Mißbildungen sowie die maternale Mortalität stark an (340).

Angesichts der Tatsache, daß in diesem Alter eine unerwünschte Schwangerschaft in sozialer, ökonomischer und medizinischer Hinsicht noch problematischer ist als in jüngeren Jahren, sollte darauf geachtet werden, daß die angewandten kontrazeptiven Maßnahmen einen ausreichenden Schutz bieten, auch wenn die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering ist. Die meist irrationale Angst der Frauen in der Prämenopause vor einer Schwangerschaft sollte nicht unterschätzt werden, auch wenn sie in keinem Verhältnis zum tatsächlichen Risiko steht. Es ist aber gerade bei Frauen dieses Alters sehr wichtig, Vorteile und Risiken der jeweiligen kontrazeptiven Methode sorgsam abzuwägen, *da bei ihnen die Möglichkeit unerwünschter oder gefährlicher Nebenwirkungen größer ist.*

Kontrazeptive Maßnahmen sind dann nicht mehr notwendig, wenn die letzte Menstruation 6 Monate und mehr zurückliegt, bei einem Gestagentest keine Entzugsblutung mehr eintritt und der FSH-Spiegel den Wert von 40 mE/ml überschreitet.

Auswahl der Methode

Wenn feststeht, daß eine Kontrazeption wünschenswert ist, stellt sich die Frage nach der adäquaten Methode. Leider läßt sich keine bestimmte Methode als für die Prämenopause besonders geeignet bezeichnen; vielmehr muß auch jetzt aus einer Vielzahl von hormonalen und Barrieremethoden ausgewählt werden, wobei in jedem einzelnen Fall die Zuverlässigkeit, Vorteile und Risiken sowie die Akzeptanz für das Paar in Erwägung gezogen werden müssen. Auch wenn meist davon ausgegangen wird, daß die Versagerquote bei Frauen über 40 Jahre wegen der verringerten Fertilität nahezu Null ist, so gibt es dafür keinen Beweis. Darüber hinaus wird häufig der Einfluß der Antikonzeptiva auf die Morbidität, den Gesundheitszustand und den Lebensstil übersehen und die günstigen Wirkungen vor allem der hormonalen Präparate weitgehend ignoriert (818).

Da bei Raucherinnen, die älter als 40 Jahre sind, die Mortalität bei Einnahme von Ovulationshemmern dreimal so hoch ist wie die mit einer Schwangerschaft in Zusammenhang stehende, und da bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die in diesem Alter doch häufi-

ger auftreten, die Gefahr von Komplikationen wächst, könnte man geneigt sein, den Barrieremethoden von vorneherein den Vorzug zu geben. Beispielsweise sind Todesfälle im Zusammenhang mit Intrauterinpessaren sehr selten. Andererseits könnte sich im Falle eines Versagens, das bei diesen Methoden nicht ganz ausgeschlossen werden kann, das Problem eines Schwangerschaftsabbruchs als schwere Belastung erweisen (818).

Darüber hinaus sind einige andere wichtige Aspekte zu beachten:

a) Liegen typische klimakterische Beschwerden und Symptome wie Hitzewallungen, Tachykardieanfälle, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit und Nervosität sowie eine Dyspareunie aufgrund einer trockenen Vagina vor, *so daß eine Östrogensubstitutionstherapie nötig ist?*

b) Treten unregelmäßige Blutungen und Zyklusstörungen wie kurze Zyklen, unregelmäßige Zyklen, Hypermenorrhoen, Dysmenorrhoen und prämenstruelle Spannungszustände auf, *die möglicherweise die Gabe eines Gestagens als vorteilhaft erscheinen lassen?*

c) Sind uterine Abnormalitäten wie z. B. eine Endometriumhyperplasie, Leiomyome oder eine Adenomyosis vorhanden, *die eine Behandlung mit Sexualhormonen notwendig machen?*

Hormonale Kontrazeption

In allen Fällen, in denen aus medizinischer Sicht in der Prämenopause eine Behandlung mit Sexualhormonen notwendig ist, sollte die Anwendung *niedrig-dosierter oraler Kombinationspräparate* in Erwägung gezogen werden. Aber auch ohne eine therapeutische Indikation sollte ein niedrig-dosierter Ovulationshemmer die erste Wahl darstellen, sofern keine Kontraindikation wie Rauchen, Hochdruck, Übergewicht, Hyperlipidämie und frühere thromboembolische Erkrankungen vorhanden sind und sofern keine andere Methode bestimmte Vorteile bringen könnte. Ein Kombinationspräparat verhindert den Knochenverlust bei Osteoporose und übt eine günstige Wirkung auf das Endometrium und auf fibrozystische Brusterkrankungen aus, da ein ungehinderter Östrogeneffekt vermieden wird. Allerdings sollten Raucherinnen, wenn sie über 40 Jahre alt sind, auf keinen Fall Ovulationshemmer einnehmen, selbst wenn keine anderen Risikofaktoren dagegen sprechen.

Leider beruhen unsere Kenntnisse über das Risiko der hormonalen Kontrazeption fast ausschließlich auf epidemiologischen Untersuchungsergebnissen, die nur temporäre Ereignisse miteinander vergleichen, aber keine Kausalzusammenhänge beweisen können. Darüber hinaus stammen die meisten Berichte über Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva aus einer Zeit, als noch Präparate verwendet wurden, die weitaus höher dosiert waren als dies heute der Fall ist. Dementsprechend sind inzwischen Zweifel aufgetaucht, ob die Befunde über den Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen tatsächlich zutreffen.

Die ersten epidemiologischen Daten weisen bereits 1970 auf eine Zunahme der ischämischen Herzerkrankungen, Thrombosen sowie der thrombotischen und hämorrhagischen Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Östrogendosis hin (419). Infolgedessen wurde in den meisten Ländern empfohlen, nur noch Präparate mit einer Östrogendosis von 50 μg oder weniger zu verwenden.

Obwohl man keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Veränderungen in den Gefäßwänden nachweisen konnte, und auch die Wirkung auf die Plättchenfunktion (Thromboxanbildung, Prostaglandinfreisetzung aus der Gefäßwand, Aggregation und Dissoziation der Plättchen) nicht geklärt ist, so steht doch fest, daß die Homöostase des Gerinnungssystems verändert ist. Es kommt zu einer dosisabhängigen Zunahme der Faktoren VII und X, einer Abnahme des Antithrombins III, einer Verkürzung des Plättchenaggregationstests und einer Zunahme der fibrinolytischen Aktivität. Dabei sollte aber nicht übersehen werden, daß diese Parameter jeweils nur einen Aspekt der Gerinnung darstellen und nicht das ganze System erfassen (569). Aus diesem Grunde kann man aus solchen Laborbefunden nicht auf die In-vivo-Situation schließen. Es ist nicht einmal bewiesen, daß die beobachteten Veränderungen für das Auftreten von Thromboembolien verantwortlich sind.

Dazu kommt, daß man bei Anwendung moderner Techniken nachweisen konnte, daß die klinische Diagnose einer venösen Thrombose bei nahezu 80 % der Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, falsch war (320). Wenn es zutrifft, daß die hohen Äthinylöstradioldosen das Risiko erhöhen, müßte eine Reduktion der Dosis zu einer Abnahme der Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen. Tatsächlich nahm die Häufigkeit thromboembolischer Erkrankungen mit der zunehmenden Verwendung niedrig-dosierter Präparate drastisch ab (93). Andererseits veränderte sich die Inzidenz koronarer und zerebraler arterieller Komplikationen überhaupt nicht.

Epidemiologische Untersuchungsergebnisse führten zu der Vermutung, daß durch die Einnahme von Ovulationshemmern das Risiko eines Myokardinfarkts ansteigt, wobei die Dosis des Gestagens eine Rolle zu spielen scheint (467). Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß hochdosierte Kontrazeptiva eine Abnahme des HDL-Spiegels bewirken, was bei Vorliegen anderer Risikofaktoren den atherosklerotischen Prozeß beschleunigen kann. Die Ursache dafür ist in der dosisabhängigen Wirkung der Gestagene vom Nortestosterontyp zu suchen, die den positiven Effekt der Östrogene auf die Lipoproteine hemmen (s. S. 287). Dementsprechend hängt der Effekt des verwendeten Präparats von seiner Zusammensetzung und Dosierung ab. Inzwischen steht fest, *daß die niedrig-dosierten Kombinationspräparate die Lipoproteinspiegel nicht negativ, sondern eher positiv beeinflussen* (508, 585). Darüber hinaus konnte sogar nachgewiesen werden, daß bei prämenopausalen Frauen die Einnahme eines niedrig-dosierten Ovulationshemmers zu einem signifikanten Abfall des atherogenen LDL und zu einem Anstieg des protektiven HDL im Serum führt (833). Möglicherweise läßt sich die Situation durch die Verwendung von Progesteronderivaten als Gestagenkomponente bei der Substitutionstherapie noch weiter verbessern, da diese im Gegensatz zu den Nortestosteronderivaten den Lipoproteinmetabolismus praktisch nicht beeinflussen (397) (s. S. 289).

Es gibt zwar Berichte über eine langfristig fortdauernde Erhöhung des Herzinfarktrisikos bei Frauen in der Prämenopause, die schon mehrere Jahre zuvor die Einnahme oraler Kontrazeptiva beendet hatten (852). Trotzdem muß man dieses Problem auch weiterhin als ungeklärt betrachten. Denn in einer neueren Analyse konnte bei Frauen zwischen 35 und 44 Jahren keinerlei Korrelation zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Mortalität wegen ischämischer Herzerkrankungen (die zudem zwischen 1960 und 1980 abnahm) gefunden werden (996).

Der unter der Anwendung höher dosierter Ovulationshemmer zu beobachtende *leichte,*

aber reversible Blutdruckanstieg stellt einen zusätzlichen Risikofaktor dar. Vermutlich ist dabei die dosisabhängige Veränderung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Äthinylöstradiol beteiligt. Aus diesem Grunde haben niedrig-dosierte Kombinationspräparate nur minimale oder gar keine Wirkungen auf den Blutdruck, sofern keine besondere Disposition vorliegt. Der früher vermutete Einfluß der Gestagendosis (781) konnte nicht bestätigt werden (604).

Der Anstieg der Glucose- und Insulinspiegel unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva ist normalerweise ohne klinische Bedeutung. Hierbei macht sich vermutlich eine Zunahme der peripheren Insulinresistenz bemerkbar, die mit der Wirkung der Gestagene vom Nortestosterontyp auf den Insulinrezeptor zusammenhängt. Niedrig-dosierte Kombinationspräparate haben nur minimale Effekte auf den Kohlenhydratmetabolismus.

Es gibt Hinweise darauf, daß die Einnahme oraler Kontrazeptiva zur Entwicklung benigner Lebertumoren führen kann, die histologisch als fokale noduläre Hyperplasien oder Adenome erscheinen. Das Risiko eines solchen Tumors, das speziell mit der Verwendung 17-alkylierter Steroide (Äthinylöstradiol oder Gestagene vom Nortestosterontyp) zusammenhängt, ist mit 1:200000 relativ gering. Auch wenn diese Tumoren nur selten Symptome verursachen und nur schwer zu entdecken sind, so können sie bei einer Ruptur zu gefährlichen intraabdominalen Blutungen führen. Da man davon ausgehen kann, daß viele Frauen in der Prämenopause auf eine langjährige Anwendung oraler Kontrazeptiva zurückblicken können, dürfte bei ihnen das Risiko eines solchen steroidinduzierten Lebertumors höher sein als bei jüngeren Frauen. Aus diesem Grund sollten bei der Überwachung einer Therapie die entsprechenden diagnostischen Schritte (Ultraschalluntersuchung der Leber) unternommen werden.

Bei der Beratung der Patientinnen sollte aber nicht nur auf die *Risiken der hormonalen Kontrazeptiva,* sondern auch auf ihre *günstigen Wirkungen* hingewiesen werden.

Beispielsweise erscheint inzwischen als gesichert, daß orale Kontrazeptiva einen gewissen Schutz vor der Entwicklung eines Ovarial- und Endometriumkarzinoms bieten, der mit der Anwendungsdauer korreliert (932). Weiterhin treten benigne Brusterkrankungen, funktionelle Ovarialzysten und Eisenmangelanämien seltener auf. Ein zusätzlicher Vorteil gerade für Frauen in der Prämenopause ist mit der Einnahme der niedrig-dosierten Ovulationshemmer verbunden; diese Form der Kontrazeption schützt nämlich auch vor Knochenverlust, verhindert Hitzewallungen und hat einen positiven Einfluß auf Psyche und Sexualleben (833). Bereits in jüngeren Jahren führt die Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer Erhöhung der Knochendichte um 10%.

Wenn man die bisher gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen mit den niedrig-dosierten Kontrazeptiva einer kritischen Beurteilung unterzieht, so läßt sich die in der Vergangenheit getroffene Empfehlung, *daß prämenopausale Frauen nach Möglichkeit keine Ovulationshemmer verwenden sollen, nicht länger aufrechterhalten.* Im Gegenteil, die Vorteile dieser Verbindung aus Substitutionstherapie und Kontrazeption überwiegen die Nachteile und möglichen Risiken.

Allerdings sollten vor der Verordnung eines niedrig-dosierten Ovulationshemmers an prämenopausale Frauen die bekannten Risikofaktoren und Kontraindikationen ausgeschlossen, die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Einnahme in vernünftigen Abständen überprüft und die Patientinnen sorgfältig überwacht werden.

Angesichts der Tatsache, daß es nicht möglich ist, anhand der zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen mit einiger Zuverlässigkeit jene Patientinnen zu erkennen, die eine kardiovaskuläre Erkrankung entwickeln werden (569), läßt sich zur Zeit eine routinemäßige Überprüfung der Gerinnungsfaktoren sowie des Lipoprotein- und Kohlenhydratmetabolismus wegen der hohen Kosten nicht rechtfertigen (818). Dies wäre nur im Einzelfall bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen solcher Risikofaktoren zu vertreten.

Zur Zeit verwenden über 10 % der Frauen zwischen 40 und 44 Jahren Ovulationshemmer; in dieser Altersgruppe werden das Intrauterinpessar und die Barrieremethoden bevorzugt (355). Falls keine Kontraindikationen vorliegen, läßt sich die Anwendung eines niedrig-dosierten Kombinationspräparats bis zum Alter von 48 Jahren, gegebenenfalls sogar bis zum 52. Lebensjahr durchaus vertreten. In den Jahren um die Menopause bietet sich als Alternative auch ein Depotgestagen oder das Intrauterinpessar an.

Kontrazeption durch Präparate mit natürlichen Östrogenen

In den letzten Jahren hat man sich verstärkt der Möglichkeit zugewandt, durch Verwendung *natürlicher Östrogene* in geeigneter Dosierung eine sequentielle oder kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Substitutionstherapie auch als kontrazeptive Maßnahme einzusetzen. Der Ersatz von Äthinylöstradiol durch Östradiol hätte nämlich den Vorteil, daß das Risiko von Nebenwirkungen mit großer Wahrscheinlichkeit weitaus geringer wäre, da die natürlichen Östrogene den hepatischen Metabolismus deutlich weniger beeinflussen.

Allerdings sind doch relativ hohe Östradioldosen notwendig, wenn man die Ovulation mit ausreichender Zuverlässigkeit hemmen will. Eine zyklische Therapie mit 2 mg Östradiolvalerat (21 Tage) und 0,5 mg Levonorgestrel (Tag 12 bis 21) hat bei jüngeren Frauen im Alter zwischen 22 und 28 Jahren keine ovulationshemmende Wirkung (815); dies wäre erst ab einer Dosis von 6 mg Östradiolvalerat möglich. Vielmehr kann durch diese Behandlung bei jüngeren Frauen mit Amenorrhoe sogar eine Ovulation ausgelöst werden (Erfolgsrate 20 %), wobei es bei 12 % der Patientinnen zu einer Schwangerschaft kommt (1011). Dagegen wird mit der gleichen Therapie bei Frauen im Alter zwischen 36 und 46 Jahren die Ovulationsrate von 90 % der Zyklen auf unter 40 % gesenkt (354), doch ist damit das Risiko einer Konzeption immer noch zu hoch.

Eine Anhebung der Östrogendosis auf 4 mg Östradiolvalerat (21 Tage) mit zusätzlich 0,5 mg Levonorgestrel (Tag 12 bis 21) reduziert schließlich die Ovulationsrate auf 3 %, d. h. bei 30 Zyklen kommt es nur in einem Fall zur Ovulation (354). Da bei Frauen dieses Alters die Fertilität schon recht deutlich herabgesetzt ist – Lutealphasendefekte treten relativ häufig auf –, dürfte mit dieser Methode ein ausreichender kontrazeptiver Schutz gewährleistet sein. Darüber hinaus könnte diese Therapie wegen der geringen gesundheitlichen Risiken sogar für bestimmte Problemgruppen in Frage kommen. Beispielsweise führt die kontinuierliche Behandlung von jungen Frauen mit insulinabhängigem Diabetes mit täglich 4 mg Östradiol + 2 mg Östriol + 1 mg Norethisteron zu einer zuverlässigen Hemmung der Ovulation (851). Dabei werden der Insulinbedarf und die Gluco-

seausscheidung nicht verändert, so daß der Diabetes gut kontrolliert werden kann. In seltenen Fällen kommt es zu Übelkeit oder Migräne, während der Blutdruck unverändert bleibt. Als nachteilig werden lediglich die im ersten Vierteljahr häufig auftretenden unregelmäßigen Blutungen beurteilt, die aber in der Folgezeit allmählich abnehmen (851).

Möglicherweise läßt sich auch mit einer niedriger dosierten kontinuierlichen Kombinationstherapie mit individueller Anpassung der Gestagendosis eine Hemmung der Ovulation und möglicherweise eine Amenorrhoe erreichen (565). In den seltenen Fällen, in denen bei prämenopausalen Frauen mit Hitzewallungen bei bestehender Kontraindikation für Östrogene Kontrazeption betrieben werden muß, wird auf die Möglichkeit verwiesen, Depotgestagene (Medroxyprogesteronacetat) einzusetzen.

Nichthormonale Kontrazeption

Als Alternative zu den hormonalen Kontrazeptiva sollten stets auch die zur Verfügung stehenden nichthormonalen Methoden in Betracht gezogen werden. Während alle *Rhythmusmethoden* für die Frau in der Prämenopause ungeeignet sind, weil die Unregelmäßigkeit der Zyklen keine zuverlässige Kalkulation des Ovulationszeitpunkts zuläßt (818), sind *Barrieremethoden* mit gleichzeitiger Applikation von *Spermiziden* durchaus zu empfehlen, da sie mit zunehmendem Alter immer sicherer werden, nicht mit systemischen Risiken verbunden sind und bis zu einem gewissen Maße vor venerischen Erkrankungen schützen (818). Von besonderer Bedeutung für Frauen dieses Lebensabschnitts sind *das Intrauterinpessar* und *die Sterilisation.*

Intrauterinpessar

Bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine Hormonsubstitution stellt normalerweise das Intrauterinpessar die beste Alternative dar, auch wenn es bisher noch relativ wenige Daten über ihre Anwendung bei prämenopausalen Frauen gibt. Hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit, Verträglichkeit, Akzeptanz und Reversibilität sind die zur Verfügung stehenden Intrauterinpessare zufriedenstellend, doch sollte sich der Arzt darüber im klaren sein, daß kupferhaltige Intrauterinpessare die Menstruationen verstärken können, während gestagenhaltige Pessare den gegenteiligen Effekt haben und bei Dysmenorrhoen Besserung bringen können. Epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, daß die Sterberate bei der Anwendung von Intrauterinpessaren im Vergleich zu den anderen gebräuchlichen Methoden der Geburtenkontrolle eine der niedrigsten ist. Obwohl gerade Frauen in der Prämenopause eine effiziente Kontrazeption benötigen, weil ihre Angst vor einer Schwangerschaft besonders groß ist, kann auch eine weniger sichere Methode wie das Intrauterinpessar wegen der Abnahme der Fertilität empfohlen werden.

Menstruationsstörungen wie dysfunktionelle Blutungen oder Hypermenorrhoen, die nicht selten mit einer Endometriumhyperplasie oder uterinen Leiomyomen zusammenhängen, können der Anwendung eines Intrauterinpessars, wenn man von den gestagenhaltigen absieht, im Wege stehen. Aus diesem Grunde sollten vor dem Legen eines Intrauterinpessars folgende Punkte beachtet werden:

a) adäquate Beratung der Patientin im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Nebenwirkungen des Intrauterinpessars sowie der Notwendigkeit von Kontrollen,
b) Beurteilung des Menstruationsverhaltens,
c) Untersuchung des Beckens und des Cavum uteri.

Eine Ultraschalluntersuchung ist zur Aufklärung der uterinen Morphologie und der Lage des Cavum uteri bzw. des Fundus, die für eine optimale Anwendung der Methode unabdingbar ist, in besonderem Maße geeignet. Gelegentlich empfiehlt sich bei Frauen über 40 Jahre, die ein Intrauterinpessar tragen, die Gabe eines Gestagens, *um bestehende oder auftretende unregelmäßige Blutungen zu korrigieren oder deren Stärke zu reduzieren*, weil dies bei Frauen in der Prämenopause der Hauptgrund für das Entfernen eines Intrauterinpessars ist. Wenn vasomotorische oder andere klimakterische Symptome auftreten und lästig werden, kann eine Östrogensubstitution notwendig werden. Das Risiko einer entzündlichen Beckenerkrankung, einer Extrauteringravidität sowie der Ausstoßung oder Perforation des Intrauterinpessars scheint bei dieser Altersgruppe im Vergleich zu jüngeren Frauen geringer zu sein. Allerdings kann die Entfernung eines liegenden Intrauterinpessars schwierig werden, wenn damit bis zur Postmenopause gewartet wird, weil es dann in dem geschrumpften Uterus festsitzen kann.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Effizienz des Intrauterinpessars insgesamt gesehen bei Frauen über 40 Jahre sehr zufriedenstellend ist. Besonders geeignet ist die Methode für jene prämenopausalen Frauen, die nicht unter klimakterischen Beschwerden leiden und normale, regelmäßige Zyklen aufweisen.

Sterilisation

Es wird immer eine bestimmte Anzahl von Frauen in der Prämenopause geben, die Kontrazeption benötigen, aber keine Ovulationshemmer einnehmen wollen oder dürfen, und für die Intrauterinpessare nicht in Frage kommen. In solchen Situationen ist eine *Sterilisation* die Methode der Wahl, es sei denn, es bestünden Kontraindikationen auch für kleine Operationen, oder die Patientin hätte Bedenken gegen eine endgültige Maßnahme. Denn eine Refertilisierung sollte bei Frauen dieser Altersgruppe kein Thema mehr sein.

Eine Indikation für die Sterilisation besteht dann, wenn ernste gynäkologische oder andere Erkrankungen das Komplikationsrisiko bei Anwendung hormonaler Kontrazeptiva oder von Intrauterinpessaren erhöhen und wenn schwerwiegende Gründe gegen eine Vasektomie des Partners sprechen.

Die Vorteile einer Sterilisation liegen in der gegenüber anderen kontrazeptiven Methoden niedrigeren Versagerquote, in der Permanenz der Sicherheit und in der Möglichkeit, zur gleichen Zeit die Patientinnen wegen anderer gynäkologischer Erkrankungen zu untersuchen und zu behandeln. Der wichtigste Nachteil ist in der relativ aufwendigen und schwierigen Durchführung der Maßnahme zu suchen, die – auch wenn sie nur einmalig stattfindet – gefährlicher ist als z. B. das Legen eines Intrauterinpessars. Tatsächlich ist mit zunehmendem Alter mit der Sterilisation ein erhöhtes Risiko verbunden, meist im Zusammenhang mit einem Anästhesiezwischenfall. Auch wenn nur wenige Informationen über das genaue Risiko vorliegen, so kann man doch davon ausgehen,

daß es mit Sicherheit geringer ist als das Risiko, an einer Schwangerschaftskomplikation (wenn keine Kontrazeption betrieben wird) oder an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (wenn Ovulationshemmer eingenommen werden) zu sterben. Wenn man aber das Pro und Kontra einer Sterilisation mit einer Frau diskutiert, die unter klimakterischen Beschwerden leidet, so sollte die Notwendigkeit einer hormonalen Substitutionstherapie betont werden.

Die Sterilisation kann per *Laparotomie* oder *Laparoskopie* sowie über eine *vaginale oder abdominale Hysterektomie* vorgenommen werden. Eine Tubenokklusion ist über eine Laparotomie, Minilaparotomie oder Kolpotomie möglich. Jede dieser Methoden erfordert die Eröffnung der Bauchhöhle, doch genügt dabei eine sehr kleine suprapubische Inzision und ein kurzer Klinikaufenthalt. Eine Tubenligatur nach POMEROY läßt sich sowohl vaginal als auch abdominal durchführen. Dabei werden die Tuben unterbunden und ein Segment entfernt, das zur histologischen Untersuchung verwendet werden kann. Nach Auflösung der Nähte sind die beiden Tubensegmente getrennt und das Narbengewebe vervollständigt die Obliteration des Lumens. Die Methode von YOSHIDA ist möglicherweise noch effektiver, da das proximale Tubenende zwischen den beiden Blättern der Mesosalpinx fixiert wird, um es vor der Kontinuität des Peritonealraums zu schützen. Die Methode von KRONER, bei der eine Amputation des ampullären Tubenendes durchgeführt wird, ist weniger üblich. Sie stellt den am wenigsten reversiblen Typ des Tubenverschlusses dar, obwohl dies in dieser Altersgruppe keine Rolle spielen dürfte.

Die Vorteile einer laparoskopischen Sterilisation liegen darin, daß die erforderliche Dauer des Klinikaufenthaltes kürzer ist, während Versagerquote und Risiken denen der Laparotomie entsprechen. Allerdings sind eine Spezialausrüstung und geschultes Personal notwendig, da diese Methode schwieriger und gefährlicher als andere ist, wenn sie von unerfahrenen Operateuren vorgenommen wird.

Bei Patientinnen mit Erkrankungen des Beckens oder Abdomens (auch in der Vorgeschichte), bei stark adipösen Frauen und bei Fällen, in denen eine gründliche Untersuchung der Beckenorgane schwierig ist, sollte keine Laparoskopie durchgeführt werden. Wenn bei Patientinnen, die bereits abdominal voroperiert sind, die Gefahr von peritonealen Adhäsionen besteht, sollte das Einführen des Laparoskops in die Bauchhöhle unter visueller Kontrolle vorgenommen werden. Die Obliteration des Tubenlumens kann durch Elektrokoagulation einer oder zweier Sektionen des Organs mit einer bipolaren Zange durchgeführt werden, die entweder durch das Laparoskop oder über eine zweite Punktion eingeführt wird. Eine Durchtrennung des devitalisierten Teils der Tube führt nicht zu einer Verbesserung der Erfolgsquote bei einer laparoskopischen Tubenkoagulation, sondern gefährdet eher das Ziel des Eingriffs (717). Die Durchtrennung führt zu einer Verkürzung der Strecke, die Spermien bewältigen müßten, bevor sie unter Umständen im distalen Tubensegment oder in der freien Bauchhöhle mit dem Ovum zusammentreffen könnten. Überdies erhöht eine Durchtrennung die Chance von Nachblutungen, Einrissen in die Mesosalpinx und einer Schädigung des Ovars durch Unterbrechung von Gefäß- und Nervenbahnen in der Mesosalpinx. Der Tubenverschluß ist auch mit Hilfe von Clips oder anderen mechanischen Klammern möglich. Allerdings ist mit diesen Methoden kein Vorteil verbunden, da die Patientinnen dieses Alters wohl kaum eine Refertilisierung in Erwägung ziehen werden. Das Ergebnis einer laparoskopischen Sterilisation kann leicht nur wenige Wochen später mit Hilfe einer *Hysterosalpingographie* überprüft werden.

Wenn gleichzeitig eine gynäkologische Erkrankung wie z. B. eine Streßinkontinenz, ein Uterusprolaps, wachsende Leiomyome oder ein Adnextumor vorliegt oder wenn in bestimmten Fällen das Risiko eines Endometriumkarzinoms besteht, stellt die *Hysterektomie* eine Alternative zu den anderen Formen der permanenten Kontrazeption dar, die Vasektomie eingeschlossen. Die Hysterektomie hat den Vorteil, daß sie die Methode mit der niedrigsten Versagerquote darstellt. Da sie aber schwieriger durchzuführen und weitaus aufwendiger ist sowie ein höheres operatives Risiko beinhaltet, sollte sie nicht vorgenommen werden, wenn andere Kontraindikationen für eine Operation vorliegen und wenn keine ernsthafte gynäkologische Erkrankung besteht. Die Notwendigkeit der Kontrazeption allein rechtfertigt keine Hysterektomie.

Eine *Vasektomie* beim männlichen Partner sollte immer als Alternative in Betracht gezogen werden, da sie billiger, sicherer und leichter durchzuführen ist als die Sterilisation der Frau.

Literatur

1 Aaron, J. E., J. C. Gallagher, B. E. C. Nordin: Seasonal variation of histological osteomalacia in femoral-neck fractures. Lancet 1974/II, 84–85

2 Aaron, J. E., L. Stasiak, J. C. Gallagher, E. B. Longton, B. E. C. Nordin, M. Nicholson: Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. Lancet 1974/I, 229–233

3 Abdalla, H. I., D. M. Hart, R. Lindsay, I. Leggate, A. Hooke: Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. Obstet. and Gynec. 66 (1985) 789–792

4 Abe, T., N. Furuhashi, Y. Yamaya, Y. Wada, A. Hoshiai, M. Suzuki: Correlation between climacteric symptoms and serum levels of estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone. Amer. J. Obstet. Gynec. 129 (1977) 65–67

5 Abraham, G. E., G. B. Maroulis: Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol and androgens in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 45 (1975) 271–274

6 Abrahamsson, L., H. Hackl: Catabolic effects and the influence on hormonal variables under treatment with Gynodian-Depot or dehydroepiandrosterone (DHEA) oenanthate. Maturitas 3 (1981) 225–234

7 Abrams, P., M. Torrens: Clinical urodynamics. Urol. Clin. N. Amer. 6 (1979) 71–79

8 Abrams, R. M., H. Stanley, R. Carter, M. Notelovitz: Effect of conjugated estrogens on vaginal blood flow in surgically menopausal women. Amer. J. Obstet. Gynec. 143 (1982) 375–378

9 Abramson, J. H., B. Gampel, C. Slome, N. Scotch: Age at menopause in Zulu women. Science 132 (1960) 352–357

10 Adlercreutz, H., F. Martin: Biliary excretion and intestinal metabolism of progesterone and estrogen in man. J. Steroid Biochem. 13 (1980) 231–244

11 Adlercreutz, H., F. Martin, M. Pulkkinen, H. Dencker, U. Rimer, N.-O. Sjöberg, M. J. Tikkanen: Intestinal metabolism of estrogens. J. clin. Endocr. 43 (1976) 497–505

12 Aiman, J., C. Smentek: Premature ovarian failure. Obstet. and Gynec. 66 (1985) 9–14

13 Aitken, J. M., D. M. Hart, R. Lindsay: Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. Brit. med. J. 1973/III, 515–518

14 Albrecht, B. H., I. Schiff, D. Tulchinsky, K. J. Ryan: Objective evidence that placebo and oral medroxyprogesterone acetate therapy diminish menopausal vasomotor flashes. Amer. J. Obstet. Gynec. 139 (1981) 631–635

15 Aleem, F. A., T. K. McIntosh: Plasma β-endorphin in postmenopausal women. Maturitas 6 (1984) 81–82

16 Alffram, P. A., G. C. H. Bauer: Epidemiology of fractures of the forearm. J. Bone Jt. Surg. 44-A (1962) 105–114

17 Alhava, E. M., J. Puittinen: Fracture of the upper end of the femur as an index of senile osteoporosis in Finland. Ann. clin. Res. 5 (1973) 398–403

18 Allen, E., E. A. Doisy: An ovarian hormone: Preliminary report on its localization, extraction, partial purification, and action in test animals. J. Amer. med. Ass. 81 (1923) 819–821

19 Aloia, J. F.: Estrogen and exercise in prevention and treatment of osteoporosis. Geriatrics 37 (1982) 81–85

20 Aloia, J. F., S. H. Cohn, T. Babu, C. Abesamis, N. Kalici, K. Ellis: Skeletal mass and body composition in marathon runners. Metabolism 27 (1978) 1793–1796

21 Aloia, J. F., S. H. Cohn, J. Ostuni, R. Cane, K.

Ellis: Prevention of involutional bone loss by exercise. Ann. intern. Med. 89 (1978) 356–358
22 Aloia, J. F., A. Kapoor, A. Vaswani, S. H. Cohn: Changes in body composition following therapy of osteoporosis with methandrostenolone. Metabolism 30 (1981) 1076–1079
23 Aloia, J. F., I. Zanzi, A. Vaswani, K. Ellis, S. H. Cohn: Combination therapy for osteoporosis with estrogen, fluoride, and calcium. J. Amer. Geriat. Soc. 30 (1982) 13–17
24 Alper, M. M., P. R. Garner: Premature ovarian failure: Its relationship to autoimmune disease. Obstet. and Gynec. 66 (1985) 27–30
25 Altman, N., E. J. Sacher, P. H. Gruen, F. S. Halpern, S. Eto: Reduced plasma LH concentrations in postmenopausal depressed women. Psychosom. Med. 37 (1975) 274–276
26 Ambrus, J. L., C. M. Ambrus, S. R. Sirianni, P. Hale, M. Braun, C. C. Huang, B. Paigen: Mutagenicity and estrogens. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 231–235)
27 American Cancer Society: Facts and Figures (1981)
28 Andersen, F. S., I. Transböl, C. Christiansen: Is cigarette smoking a promoter of the menopause? Acta med. scand. 212 (1982) 137–139
29 Anderson, D. C., B. R. Hopper, B. L. Lasley, S. S. C. Yen: A simple method for the assay of eight steroids in small volumes of plasma. Steroids 28 (1976) 179–196
30 Anderson, D. C., S. S. C. Yen: Effects of estrogens on adrenal 3β-hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women. J. clin. Endocr. 43 (1976) 561–570
31 Anderson, J. N., E. J. Peck, J. H. Clark: Estrogen-induced uterine responses and growth: relationship to receptor estrogen binding by uterine nuclei. Endocrinology 96 (1975) 160–167
32 Andreasson, B., E. Bostofte: Influence of 2 mg estradiol-17β on circulating FSH, LH, total and unconjugated estradiol levels in postmenopausal women. Acta obstet. gynec. scand. 60 (1981) 555–558
33 Andres, R.: Mortality and obesity: The rationale for age-specific height-weight tables. In Andres, R., E. L. Bierman, W. R. Hazzard: Priciples of Geriatric Medicine. McGraw-Hill, New York 1985 (pp. 311–318)
34 Antunes, C. M. F., P. D. Stolley, N. B. Rosenshein, J. L. Davies, J. A. Tonascia, C. Brown, L. Burnett, A. Rutledge, M. Pokempner, R. Garcia: Endometrial cancer and estrogen use. New Engl. J. Med. 300 (1979) 9–13
35 Arab, L.: Ernährungszustand von Senioren – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsuntersuchung. Ernährungsumschau 32 (1985) 67–71
36 Armstrong, B. K., J. B. Brown, H. T. Clarke, D. K. Crooke, R. Haehnel, J. R. Maserei, T. Tataszak: Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and non-vegetarian postmenopausal women. J. nat. Cancer Inst. 67 (1981) 761–767
37 Arndt, H. J.: Stimmstörungen nach Behandlung mit androgenen und anabolen Hormonen. Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1715–1720
38 Arnold, J. S.: Amount and quality of trabecular bone in osteoporotic vertebral fractures. Clin. Endocr. 2 (1973) 221–238
39 Aslaksen, K., B. Frankendal: Effect of oral medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms in patients with endometrial carcinoma. Acta obstet. gynec. scand. 61 (1982) 423–428
40 Astedt, B.: On the role of estrogens in endometrial carcinogenesis. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 33–35
41 Atkins, S. H., J. L. Hayward, D. J. Klugman, A. B. Wayte: Treatment of early breast cancer. Brit. med. J. 1972/II, 423–429
42 Avioli, L. V.: Postmenopausal osteoporosis: prevention versus cure. Fed. Proc. 40 (1981) 2418–2422
43 Avogaro, P., G. Cazzolato, G. Bittolo-Bon, F. Belussi, G. B. Quinci: Values of Apo A-I and Apo B in humans according to age and sex. Clin. chim. Acta 95 (1979) 311–315
44 Axelrod, J.: Relationship between catecholamines and other hormones. Rec. Progr. Hormone Res. 31 (1975) 1–50
45 Aylward, M.: Estrogens, plasma tryptophan levels in perimenopausal patients. In Campbell, S.: The Management of the Menopause and Postmenopausal Years. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 125–144)
46 Aylward, M.: Coagulation factors in opposed and unopposed oestrogen treatment at the climacteric. Postgrad. med. J. 54, Suppl. 2 (1978) 31–37
47 Aylward, M., A. Parker, J. Maddock, D. A. Protheroe, A. Ward: Endometrial factors under treatment with oestrogen and oestrogen/progestogen combinations. Postgrad. med. J. 54, Suppl. 2 (1978) 74–81
48 Backman, C., B. Sandström, F. Solheim: Changes in central circulation in premenopausal women during application of an estradiol valerate-norgestrel combination. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 47–50
49 Bäckström, T.: Estrogen and progesterone in relation to different activities in the central nervous system. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 66 (1977) 1–18
50 Badawy, S. Z. A., L. J. Elliott, A. Elbadawy: Plasma levels of oestrone and oestradiol-17β in postmenopausal women. Brit. J. Obstet Gynec. 86 (1979) 56–63
51 Bain, C., W. Willett, C. H. Hennekens, B. Rosner, C. Belanger, F. E. Speizer: Use of postmenopausal hormones and risk of myocardial infarction. Circulation 64 (1981) 42–46

52 Baker, L. H.: Breast cancer detection demonstration project: five years summary report. Cancer 32 (1982) 199–225

53 Ball, P., R. Knuppen, M. Haupt, H. Breuer: Interactions between estrogens and catecholamines. III. Studies on the methylation of catechol estrogens, catecholamines and other catechols by the catechol-o-methyltransferase of human liver. J. clin. Endocr. 34 (1972) 736–746

54 Baltzer, J., K. J. Lohe: Präneoplasien und Karzinome des Endometriums. In Wulf, K. H., H. Schmidt-Matthiesen: Klinik der Frauenheilkunde Spezielle gynäkologische Onkologie I. und Geburtshilfe, Bd. II: Urban & Schwarzenberg, München 1986 (S. 232–263)

55 Barnard, R., G. W. Gardner, N. V. Diego: Cardiovascular response to sudden exercise – heart rate, blood pressure and ECG. J. appl. Physiol. 34 (1973) 833–837

56 Barnes, R. B., S. Roy, R. A. Lobo: Comparison of lipid and androgen levels after conjugated estrogen or depo-medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women. Obstet and Gynec. 66 (1985) 216–219

57 Barrett, C. W.,L. Fairfield, R. Nicholson, W. McNaughton, C. F. Williamson, A. E. Anderson-Clow: An investigation of the menopause in one thousand women. Lancet 1973/I, 106–108

58 Bart, P.: Why women's status changes at middle age. Soziol. Symp. 3 (1969) 1–18

59 Bassi, F., G. Guisti, L. Borsi, S. Cattaneo, P. Gianotti, G. Forti, M. Pazzagli, C. Vigiani, M. Serio: Plasma androgens in women with hyperprolactinemic amenorrhea. Clin. Endocr. 6 (1977) 5–11

60 Bässler, R.: Mammaerkrankungen: Nach Biopsie besteht kein evidentes Karzinomrisiko. Gyne, Sondernummer FIGO-Kongreß, Sept. 1985 (S. 9–10)

61 Bastow, B. M., J. Rawlings, S. P. Allison: Undernutrition, hypothermia, and injury in elderly women with fractured femur: An injury response to altered metabolism? Lancet 1983/I, 143–146

62 Batrinos, M. L., C. Panitsa-Faflia, S. Pitoulis, S. Pavlou, G. Piatidis, T. Alexandridis, C. Liappi: The clinical features of the menopause and its relation to the length of pregnancies and lactation. Maturitas 1 (1979) 261–268

63 Baumann, R., H.-D. Taubert: Das klimakterische Syndrom: Pathogenese, Symptomatik und Diagnose. Dtsch. Ärztebl. 76 (1979) 572–574

64 Baylink, D.T., D.S. Bernstein: The effect of fluoride therapy on metabolic bone disease: a histologic study. Clin. Orthop. 55 (1976) 51–85

65 Beard, R. J.: Genital organs in the menopause. In van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause Research. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 29–31)

66 Beatson, G. J.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mammae: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896/II, 104–107, 162–165

67 Beitins, I. Z., A. Barkau, A. Klibanski, N. Kyung, S. M. Reppert, T. M. Badger, J. Veldhuis, J. W. McArthur: Hormonal responses to short term fasting in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 60 (1985) 1120–1126

68 Ben-David, M., M. L'Hermite: Prolactin and menopause. In van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause Research. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 19–24)

69 Bengtsson, C., O. Lindquist, L. Redvall: Menstrual status and menopausal age of middle-aged swedish women. Acta obstet. gynec. scand. 60 (1981) 269–275

70 Beranek, P. A., E. J. Folkerd, M. W. Ghilchik, V. H. T. James: 17β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in breast fat from women with benign and malignant breast tumours. Clin. Endocr. 20 (1984) 205–212

71 Berger, J., H. W. Boschann, J. Botella-Llusia: Androgenic effect on vaginal epithelial cells. Acta cytol. (Philad.) 1 (1957) 70–103 (Symposium: 19 Autoren)

72 Berginck, E. W.: Oestriol receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 233 (1980) 9–16

73 Bergink, E. W.,N. Crona, E. Dahlgren, G. Samsioe: Effect of oestriol, oestradiol valerate and ethinyl oestradiol on serum proteins in oestrogen-deficient women. Maturitas 3 (1981) 241–247

74 Bergink, E. W., A. D. Hamburger, E. de Jager, J. van der Vies: Binding of a contraceptive progesterone Org 2969 and its metabolites to receptor proteins and human sex hormone binding globulin. J. Steroid Biochem. 14 (1981) 175–183

75 Bernard, P.: Die Wirkung des Rauchens auf Frau und Mutter. Münch. med. Wschr. 104 (1962) 1826–1831

76 Bernroth, E., M. Link, W. Weise: Gynäkologie. Differentialdiagnose und Klinik. Karger, Basel 1984 (pp. 114–124)

77 Bernstein, D. S., P. Cohen: Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis. J. clin. Endocr. 27 (1967) 197–210

78 Bhavnani, B. R., I. R. Sarda, C. A. Woolever: Radioimmunoassay of plasma equilin and estrone in postmenopausal women after the administration of Premarin. J. clin. Endocr. 52 (1981) 741–747

79 Bhavnani, B. R., C. A. Woolever, H. Benoit, T. Wong: Pharmacokinetics of equilin and equilin sulfate in normal postmenopausal women and men. J. clin. Endocr. 56 (1983) 1048–1056

80 Bird, C. E., A. F. Clark: Metabolic clearance rates and metabolism of mestranol and ethinylestradiol in normal young women. J. clin. Endocr. 36 (1973) 296–302

81 Bird, C. E., J. Tremblay, V. Masters, A. F. Clark: Δ 5-androstenediol: kinetics of metabolism and binding to plasma proteins in normal postmenopausal women. Acta endocr. (Kbh.) 49 (1982) 309–313
82 Bland, K. J., J. B. Buchanan, B.F. Weisberg, L. A. Gray: Exogenous estrogen in the menopause: influence on mammary cancer risk. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 245–254)
83 Black-Sandler, R., R. E. LaPorte, D. Sashin, L. H. Kuller, E. Sternglass, J. A. Cauley, M. M. Link: Determinants of bone mass in menopause. Prevent. Med. 11 (1982) 269–280
84 Block, E.: Quantitative morphological investigations of the follicular system in women: variation at different ages. Acta anat. (Basel) 14 (1952) 108–123
85 Block, A. J., J. W. Wynne, P. G. Boysen, S. Lindsey, C. Martin, B. Cantor: Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. Amer. J. Med. 70 (1981) 506–510
86 Blumenfeld, Z., M. Aviram, G. J. Brook, J. M. Brandes: Changes in lipoproteins and subfractions following oophorectomy and oestrogen replacement in peri-menopausal women. Maturitas 5 (1983) 77–83
87 Blundell, J. E., C. J. Latham: Serotonergic influences on food intake. Pharmacol. Biochem. Behav. 11 (1979) 431–437
88 Boccuzzi, G., E. Brignardello, F. Agrimonti, L. Dogliotti, A. Angeli: Adrenal androgens and prolactin in human breast cystic fluid: a possible correlation. In: Angeli, A., H. L. Bradlow, L. Dogliotti: Endocrinology of Cystic Breast Disease. Raven, New York 1983 (pp. 85–92)
89 Bolt, H. M.: Metabolism of estrogens – natural and synthetic. Pharmacol. Ther. 4 (1979) 155–181
90 Bolt, H. M., P. Göbel: Formations of estrogens from androgens by human subcutaneous adipose tissue in vitro. Horm. metabol. Res. 4 (1972) 312–313
91 Bolt, W. H., H. Kappus, H. M. Bolt: Ring A oxidation of 17α ethinylestradiol in man. Horm. metabol. Res. 6 (1974) 432
92 Börner, P., U. Böhme, K. P. Wehrle, P. Zimmermann: Präventive Therapie allgemeiner Risiken von gynäkologischen Operationen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 38 (1978) 1–10
93 Böttiger, L. E., G. Boman, G. Eklund, B. Westerholm: Oral contraceptives and lowering of oestrogen content. Lancet 1980/I, 1097
94 Bottiglioni, F., D. de Aloysio: Female sexual activity as a function of climacteric conditions and age. Maturitas 4 (1982) 27–32
95 Bottiglioni, F., D. de Aloysio, G. Nicoletti, M. Mauloni, R. Mantuano, M. Capelli: A study of thyroid function in the pre- and post-menopause. Maturitas 5 (1983) 105–114
96 Bottiglioni, F., D. de Aloysio, C. Nicoletti, M. Mauloni, M. Mantuano, R. Motta: Physiopathological aspects of body overweight in the female climacteric. Maturitas 5 (1983) 153–169
97 Bourguignon, J. P., C. Hoyoux, A. Reuter, P. Franchimont: Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone-like material and gonadotropins at different stages of life. J. clin. Endocr. 48 (1979) 78–84
98 Bowen-Simpkins, P.: Contraception for the older woman. Brit. J. Obstet. Gynaec. 91 (1984) 513–515
99 Boyns, A. A., E. N. Cole, K. Griffiths, M. M. Roberts, R. Buchan, R. G. Wilson, A. P. M. Forrest: Plasma prolactin in breast cancer. Europ. J. Cancer 9 (1973) 99–102
100 Bradlow, H. L., R. S. Rosenfeld, J. Kream, M. Fleisher, J. O'Connor, M. K. Schwartz: Steroid hormone accumulation in human breast cyst fluid. Cancer Res. 41 (1981) 105–107
101 Brandfonbrenner, M., M. Landowne, N. W. Shock: Changes in cardiac output with age. Circulation 12 (1955) 557–566
102 Brenner, P. F.: The pharmacology of progestogens. J. reprod. Med. 27 (1982) 490–497
103 Briancon, D., P. J. Meunier: Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium, and vitamin D. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 629–648
104 Brincat, M., C. F. Moniz, J. W. W. Studd, A. J. Darby, A. Magos, D. Cooper: Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. Brit. med. J. 287 (1983) 1337–1338
105 Brincat, M., C. J. Moniz, J. W. W. Studd, A. Darby, A. Magos, G. Embury, E. Versi: Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. Brit. J. Obstet. Gynaec. 92 (1985) 256–259
106 Brit. Gynaecol. Cancer Group: Oestrogen replacement and endometrial cancer. Lancet 1981/I, 1359–1360
107 Brocklehurst, J. C., J. B. Dillane, J. Fry, P. Armitage: Cetiprin bei erhöhter nächtlicher Harnfrequenz älterer Patienten. Ther. Umsch. 34 (1977) 494–497
108 Brody, M. J., P. J. Kadowitz: Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system. Fed. Proc. 33 (1974) 48–60
109 Brody, S., K. Carlström, A. Lagrelius, N.-O. Lunell, L. Rosenborg: Adrenocortical steroids, bone mineral content and endometrial condition in post-menopausal women. Maturitas 4 (1982) 113–122
110 Brody, S., K. Carlström, A.-K. von Uexküll, A. Lagrelius, N.-O. Lunell, L. Rosenborg: Peripheral hormone levels and the endometrial condition in postmenopausal women. Acta obstet. gynec. scand. 62 (1983) 525–529
111 Brons, M., J. G. Jacobsen, K. Kristoffersen: Changes in plasma renin concentration, activity and substrate after 28 days treatment with micronized estrogen, ethinylestradiol and norethister-

one-acetate in postmenopausal women. Acta med. scand., Suppl. 646 (1981) 94–97

112 Brook, J. G., M. Aviram, M. Oettinger, M. Sharf: The effect of oestrogen implants on high density lipoproteins and its subfractions in women in their pre-mature menopause. Maturitas 4 (1982) 257–265

113 Brown-Sequard, C. E.: Demonstrat la possance dynamogenique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules de animaux. Arch. Physiol. 21 (1889) 651–658

114 Brown, B., T. Payne, C. Kim, G. Moore, P. Krebs, W. Martin: Chronic response of rat brain norepinephrine and serotonin level to endurance training. J. appl. Physiol. 46 (1979) 19–23

115 Brown, D. F., K. Daudiss: Hyperlipoproteinemia. Circulation 47 (1973) 558–566

116 Brown, M. S., J. L. Goldstein: Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. J. clin. Invest. 72 (1983) 743–747

117 Buchanan, J. B., K. I. Bland, B. F. Weisberg, L. A. Gray: The effects of exogenous estrogen replacement therapy on breast parenchymal patterns. In: Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 255–263)

118 Budy, A. M.: Skeletal distribution of estrone-16-C^{14}. Clin. Orthop. 17 (1980) 176

119 Bungay, G. J., M. P. Vessey, C. K. McPherson: Study of the symptoms of middle life with special reference to the menopause. Brit. med. J. 281 (1980) 181–183

120 Burch, J. C., B. F. Byrd, W. V. Vaughn: The effects of long-term estrogen administration to women following hysterectomy. Front. Hormone Res. (Basel) 3 (1975) 208–214

121 Burch, J. C., B. F. Byrd, W. K. Vaughn: Results of estrogen treatment in one thousand hysterectomized women for 14318 years. In: van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 164–169)

122 Burger, H. G., J. Hailes, M. Menelaus, J. Nelson, B. Hudson, N. Balasz: The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. Maturitas 6 (1984) 351–358

123 Bush, T. L., L. D. Cowan, E. Barrett-Connor, M. H. Criqui, J. M. Karon, R. B. Wallace, H. A. Tyroler, B. M. Rifkind: Estrogen use and all-cause mortality. J. Amer. med. Ass. 249 (1983) 903–906

124 Butenandt, A.: Über die Reindarstellung des Follikelhormons aus Schwangerenharn (Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon). Z. physiol. Chem. 191 (1930) 140–156

125 Campagnoli, C., L. P. Tousijn, P. Belforte, L. Ferruzzi, A. M. Dolfin, G. Morra: Effects of conjugated equine oestrogens and oestriol on blood clotting, plasma lipids and endometrial proliferation in post-menopausal women. Maturitas 3 (1981) 135–144

126 Campbell, J. C.: Detecting and correcting pulmonary risk factors before operation. Geriatrics 32 (1977) 54–57

127 Campbell, S.: Double-blind psychometric studies on the effects of natural estrogens on postmenopausal women. In: Campbell, S.: The Management of the Menopause and the Postmenopausal Years. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 149–158)

128 Campbell, S., J. Minardi, J. McQueen, M. I. Whitehead: The modifying effect of progestogen on the response of the post-menopausal endometrium to exogenous estrogens. Postgrad. med. J. 54, Suppl. 2 (1978) 59–64

129 Campbell, S., M. Whitehead: Oestrogen withdrawal therapy and the menopausal syndrome. Clin. Obstet. Gynec. 4 (1977) 31–47

130 Cardozo, L., D. M. F. Gibb, S. M. Tuck, M. H. Thom, J. W. W. Studd, D. J. Cooper: The effects of subcutaneous hormone implants during the climacteric. Maturitas 5 (1984) 177–184

131 Carlström, K., E. Karlgren, M. Furuhjelm, E. Ryd-Kjellén: Effects of intravaginal oestrogen treatment upon the vaginal absorption of conjugated equine oestrogens. Maturitas 4 (1982) 277–283

132 Carlström, K., A. Lagrelius, B. von Schoultz: Serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate and total estrone in postmenopausal women with special regard to „non-endocrine" ovarian carcinoma. Acta obstet. gynec. scand. 64 (1985) 267–268

133 Carlström, K., A.-K. von Uexküll, N. Einhorn, B. Fredricsson, N.-O. Lunell, P. Sundelin: Metabolism of estrone sulfate in human endometrium. Acta obstet. gynec. scand. 62 (1983) 519–524

134 Cassani, S., B. Haag, E. Dreher: Die Harninkontinenz der Frau. Ther. Umsch. 34 (1977) 476–481

135 Carskadon, M. A., W. C. Dement, M. M. Mittler, C. Guilleminault, V. P. Zarcone, R. Spiegel: Self reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. Amer. J. Psychiat. 133 (1976) 1382–1388

136 Casey, M. L., P. C. MacDonald: Origin of estrogen and regulation of its formation in postmenopausal women. In: Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 1–8)

137 Casper, R. F., S. Alapin-Rubillovitz: Progestins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 60 (1985) 34–36

138 Casper, R. F., S. S. C. Yen: Menopausal flushes: effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist. J. clin. Endocr. 53 (1981) 1056–1058

139 Casslén, B., B. Astedt: Reduced plasminogen activator content of the endometrium in oral contraceptive users. Contraception 28 (1983) 181–188

140 Centerwall, B. S.: Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease. Amer. J. Obstet. Gynec. 139 (1981) 58–61

141 Cetel, N. S., S. S. C. Yen: Concomitant pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone in hypogonadal women. J. clin. Endocr. 56 (1983) 1313–1315

142 Chakravarti, S., W. P. Collins, J. D. Forecast, J. R. Newton, D. H. Oram, J. W. W. Studd: Hormonal profiles after the menopause. Brit. med. J. 1976/II, 784-787

143 Chakravarti, S., W. P. Collins, M. H. Thom, J. W. W. Studd: Relation between plasma hormone profiles, symptoms, and response to oestrogen treatment in women approaching the menopause. Brit. med. J. 1979/I, 983–985

144 Chambers, T. J.: The cellular basis of bone resorption. Clin. Orthop. 151 (1980) 283–293

145 Chambers, T. J.: Osteoblasts release osteoclasts from calcitonin-induced quiescence. J. Cell Sci. 57 (1982) 247–260

146 Chambers, T. J., A. Moore: The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. J. clin. Endocr. 57 (1983) 819–824

147 Chang, R. J., B. J. Davidson, H. E. Carlson, H. L. Judd: Circadian pattern of prolactin secretion in postmenopausal women receiving estrogen with or without progestin. Amer. J. Obstet. Gynec. 144 (1982) 402–407

148 Chang, R. J., H. L. Judd: The ovary after the menopause. Clin. Obstet. Gynec. 24 (1981) 181–191

149 Chang, S. P., D. Shoupe, O. A. Kletzky, R. A. Lobo: Differences in the ratio of bioactive to immunoreactive serum luteinizing hormone during vasomotor flushes and hormonal therapy in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 58 (1984) 925–929

150 Chapman, J. M., A. H. Coulson, V. A. Clark: The differential effect of serum cholesterol, blood pressure and weight on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris. J. chron. Dis. 23 (1971) 631–645

151 Charles, D., L. van Leeuwen, J. H. Turner: Significance of cornified cells in the vaginal smear of postmenopausal women. Amer. J. Obstet. Gynec. 94 (1966) 527–532

152 Chaudrakaut, C., C. C. Kapdi, J. N. Wolfe, N. John: Breast cancer: relationship to thyroid supplements for hypothyroidism. J. Amer. med. Ass. 234 (1976) 1124–1127

153 Chen, J. J. S., P. W. Ladenson: Progesterone has no effect on serum thyroxine-binding globulin concentration in men. J. clin. Endocr. 61 (1985) 983–985

154 Chestnut, C. H., D. J. Baylink, W. B. Nelp: Calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis: preliminary results. Clin. Res. 27 (1979) 229 A

155 Chestnut, C. H., W. B. Nelp, D. J. Baylink, J. D. Denney: Effect of methandrostenolone on postmenopausal bone wasting as assessed by changes in total bone mineral mass. Metabolism 26 (1977) 267–277

156 Choo, Y. C., K. C. Mak, C. Hsu, T. S. Wong, H. K. Ma: Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. Obstet. and Gynec. 66 (1985) 225–228

157 Chu, J., A. I. Schweid, N. S. Weiss: Survival among women with endometrial cancer: A comparison of estrogen users and nonusers. Amer. J. Obstet. Gynec. 143 (1982) 569–573

158 Chyun, Y. S., B. E. Kream, L. G. Raisz: Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. Endocrinology 114 (1984) 477–480

159 Christensen, M. S., C. Hagen, C. Christiansen, I. B. Transböl: Dose-response evaluation of cyclic estrogen/gestagen in postmenopausal women: placebo-controlled trial of its gynecologic and metabolic actions. Amer. J. Obstet. Gynec. 144 (1982) 873–879

160 Christenson, C. V., J. H. Gagnon: Sexual behaviour in a group of older women. J. Geront. 20 (1965) 351–356

161 Christiansen, C., M. S. Christensen, P. Grande, I. Transböl: Low-risk lipoprotein pattern in postmenopausal women on sequential oestrogen/progestogen treatment. Maturitas 5 (1984) 193–199

162 Christiansen, C., M. S. Christensen, N. E. Larsen, I. Transböl: Pathophysiological relationships of estrogen effect on bone metabolism. Dose-response relationships in early postmenopausal women. J. clin. Endocr. 55 (1982) 1124–1130

163 Christiansen, C., M. S. Christensen, P. McNair, C. Hagen, K. E. Stocklund, I. Transböl: Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. Europ. J. clin. Invest. 10 (1980) 273–279

164 Christiansen, C., M. S. Christensen, P. Rödbro, C. Hagen, I. Transböl: Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in itself or combined with hormone treatment in preventing postmenopausal osteoporosis. Europ. J. clin. Invest. 11 (1981) 305–309

165 Christiansen, C., M. S. Christensen, I. Transböl: Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. Lancet 1981/I, 459–461

166 Clark, J. H., Z. Paszko, E. J. Peck: Nuclear binding and retention of the receptor estrogen complex: relation to the agonistic and antagonistic properties of estriol. Endocrinology 100 (1977) 91–96

167 Clavel, F., E. Benhamou, R. Sitruk-Ware, P. Mauvais-Jarvis, R. Flamant: Breast cancer and oral contraception: a review. Contraception 32 (1986) 553–569

168 Clavel, R., M. Le, A. Laplanche: Etude de la liaison entre le cancer du sein et la prise de médicaments hypotenseur et contraceptifs oreaux: ré-

sultats d'une étude cas-temoin. Bull. Cancer 68 (1981) 449–456

169 Cleland, W. H., C. R. Mendelson, E. R. Simpson: Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. J. clin. Endocr. 60 (1985) 174–177

170 Cohen, D., C. Eisdorfer: Major psychiatric and behavioural disorders in the aged. In Andres, R., E. L. Bierman, W. R. Hazzard: Principles of Geriatric Medicine. McGraw-Hill, New York 1985 (pp. 867–908)

171 Cohen, M., M. Daiguji, Y. Asano, I. Yamashita, S. Takahashi: Periodic psychosis recurring in association with menstrual cycle. J. clin. Psychiat. 39 (1978) 456

172 Cohn, S. H., C. Abesamis, I. Zanzi, J. F. Aloia, S. Yasumura, K. J. Ellis: Body elemental composition: comparison between black and white adults. Amer. J. Physiol. 234 (1977) 419–422

173 Colburn, P., V. Buonassisi: Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. Science 201 (1978) 817–819

174 Collins, J., L. H. Allen, A. Donner, O. Adams: Oestrogen use and survival in endometrial cancer. Lancet 1980/II, 961–964

175 Compston, J. E., M. F. Laker, J. S. Woodhead, J.-C. Gazet, L. W. L. Horton, A. B. Ayers, H. J. Bull, T. R. E. Pilkington: Bone disease afterjejuno-ileal bypass for obesity. Lancet 1978/II, 1–4

176 Conard, J., M. Samama, A. Basdevant, B. Guy-Grand, B. de Lignières: Differential AT III-response to oral and parenteral administration of 17β-estradiol. Thromb. Haemostas. 49 (1983) 245

177 Corlett, R. C.: Urinary tract disorders. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 131–138)

178 Coscina, D., H. Stancer: Selective blockade of hypothalamic hyperphagia and obesity in rats by serotonin-depleting mid-brain lesions. Science 195 (1977) 416–419

179 Costoff, A., V. B. Mahesh: Primordial follicles with normal oocytes in the ovaries of postmenopausal women. J. Amer. Geriat. Soc. 23 (1975) 193–196

180 Cotzias, G. C., S. T. Miller, A. R. Nicholson, W. H. Maston, L. C. Tang: Prolongation of the life-span in mice adapted to large doses of L-dopa. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 71 (1974) 2466–2469

181 Coulam, C. B.: Age, estrogens, and the psyche. Clin. Obstet. Gynec. 24 (1981) 219–229

182 Coulam, C. B., S. Stringfellow, D. Hoefnagel: Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. Fertil. and Steril. 40 (1983) 693–695

183 Cowan, L. D., L. Gordis, J. A. Tonascia, G. S. Jones: Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. Amer. J. Epidem. 114 (1981) 209–217

184 Cramer, O. M., C. R. Parker, J. C. Porter: Estrogen inhibition of dopamine release into hypophysial portal blood. Endocrinology 104 (1979) 419–422

185 Crane, M. G., J. J. Harris: Estrogens and hypertension: effect of discontinuing estrogens on blood pressure, exchangeable sodium, and the renin-aldosterone system. Amer. J. med. Sci. 276 (1978) 33–55

186 Crane, M. G., J. J. Harris, W. Winsor: Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens. Ann. intern. Med. 74 (1971) 13–21

187 Crilly, R. G., M. M. Jones, A. Horsman, B. E. C. Nordin: Rise in plasma alkaline phosphatase at the menopause. Clin. Sci. 58 (1980) 341–342

188 Crilly, R.G., D. H. Marshall, B. E. C. Nordin: The effect of oestradiol valerate and cyclic oestradiol valerate/DL-norgestrel on calcium metabolism. Postgrad. med. J. 54, Suppl. 2 (1978) 47–49

189 Crona, N., G. Silfverstolpe, L. Enk, G. Samsioe: Apolipoprotein A–I levels in oophorectomized women treated with Org OD 14, oestradiol valerate and a placebo. Maturitas 6 (1984) 335–339

190 Crona, N., G. Silfverstolpe, G. Samsioe: Changes in serum apo-lipoprotein A–I and sex-hormone-binding globulin levels after treatment with two different progestins administered alone and in combination with ethinyl estradiol. Contraception 29 (1984) 261–270

191 Cugini, P., P. Lucia, R. Tomassini, C. Letizia, G. Murano, D. Scavo, G. Tamburrano, A. Maldonato, F. Halberg, A. Schramm, H.-J. Pusch, H.Franke, K. Schöffling, P. Althoff, C. Rosak: Temporal correlation of some endocrine circadian rhythms in elderly subjects. Maturitas 7 (1985) 175–186

192 Cugini, P., D. Scavo, F. Halberg, A. Schramm, H.-J. Pusch, H. Franke: Methodologically critical interactions of circadian rhythm, sex, and aging characterize serum aldosterone and the female adrenopause. J. Geront. 37 (1982) 403–411

193 Cullberg, G., F. Knutsson, L.-A. Mattsson: A new combination of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone for treatment of climacteric complaints. Maturitas 6 (1984) 55–63

194 Cumming, D.C., R.W. Rebar, B.R. Hopper, S.S.C. Yen: Evidence for an influence of the ovary on circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. J. clin. Endocr. 54 (1982) 1069–1071

195 Custro, N., V. Scafidi: Mild hyperthyroidism with inappropriate secretion of TSH in postmenopausal women. Acta endocr. (Kbh.) 111 (1986) 204–208

196 Dalen, N.P., M. Furuhjelm, B. Jacobson, B. Lamke: Changes in bone mineral content in women with natural menopause during treatment with female sex hormones. Acta obstet. gynec. scand. 57 (1978) 435–437

197 D'Alnoncourt, F. D. C.: Der praktische Rathgeber in Wochen-, Kinder- und Krankenstuben. Wigand, Leipzig 1835 (S. 178)

198 Daniell, H. W.: Osteoporosis of the slender smoker. Arch. intern. Med. 136 (1976) 298–304

199 Daniell, H. W.: Smoking, obesity and the menopause. Lancet 1978/II, 373

200 Dapunt, O.: Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Östradiolvalerianat (Progynon). Med. Klin. 62 (1967) 1356–1361

201 Davidson, B. J., J. C. Gambone, L. D. Lagasse, T. W. Castaldo, G. L. Hammond, P. K. Siiteri, H. L. Judd: Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. J. clin. Endocr. 52 (1981) 404–408

202 Davidson, B. J., B. L. Riggs, H. W. Wahner, H. L. Judd: Endogenous cortisol and sex steroids in patients with osteoporotic spinal fractures. Obstet. and Gynec. 61 (1983) 275–278

203 Davidson, B. J., R. K. Ross, A. Paganini-Hill, G. D. Hammond, P. K. Siiteri, H. L. Judd: Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. J. clin. Endocr. 54 (1982) 115–120

204 Davies, T., G. Fieldhouse, P. McNicol: The effects of therapy with oestriol succinate and ethinyloestradiol on the haemostatic mechanism in post-menopausal women. Thrombos. Haemostas. 35 (1976) 403–414

205 Davis, J., V. Convertino: A comparison of heart rate methods for predicting endurance training intensity. Med. Sci. Sports 7 (1975) 295–298

206 De Boever, J., D. Desmet, D. Vandekerckhove: Variation of progesterone, 20α-dihydroprogesterone and oestradiol concentrations in human mammary tissue and blood after topical administration of progesterone. In Mauvais-Jarvis, P., O. F. H. Volkers, J. Wepierre: Percutaneous Absorption of Steroids. Academic Press, London 1980 (pp. 259–265)

207 De Boever, J., C. Verheugen, G. Van Maele, D. Vandekerckhove: Steroid concentration in serum, glandular breast tissue, and breast cyst fluid of control and progesterone treated patients. In Angeli, A., H. L. Bradlow, L. Dogliotti: Endocrinology of Cystic Breast Disease: Raven, New York 1983 (pp. 83–99)

208 De Fazio, J., C. Verheugen, R. Chetkowski, T. Nass, H. L. Judd, D. R. Meldrum: The effects of naloxone on hot flashes and gonadotropin secretion in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 58 (1984) 578–581

209 Deftos, L. J., M. H. Weisman, G. W. Williams, D. B. Karpf, A. M. Frumar, B. J. Davidson, J. G. Parthemore, H. L. Judd: Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. New Engl. J. Med. 302 (1980) 1351–1353

210 De Gardanne, C. P. L.: Avis aux femmes qui entrent dans l'age critique. Paris, 1816

211 De Luca, H. F.: Recent advances in the metabolism of vitamin D. Ann. Rev. Physiol. 43 (1981) 199–209

212 De Neef, J. C.: Clinical Endocrine Cytology. Harper & Row, New York 1965

213 Dennefors, B. L., P. O. Janson, L. Hamberger, F. Knutsson: Hilus cells from human postmenopausal ovaries: gonadotrophin sensitivity, steroid and cyclic AMP production. Acta obstet. gynec. scand. 61 (1982) 413–416

214 Dennefors, B. L., P. O. Janson, F. Knutsson, L. Hamberger: Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated stromal tissue of human postmenopausal ovaries. Amer. J. Obstet. Gynec. 136 (1980) 997–1002

215 Dennerstein, L., G. D. Burrows, G. J. Hyman, K. Sharpe: Some clinical effects of oestrogen-progestogen therapy in surgically castrated women. Maturitas 2 (1980) 19–28

216 Dennerstein, L., G. D. Burrows, G. J. Hyman, K. Sharpe: Hormone therapy and affect. Maturitas 1 (1979) 247–259

217 Dennerstein, L., K. Fotherby, G. D. Burrows, B. Laby, C. Wood: Plasma levels of ethinyloestradiol and norgestrel during hormone replacement therapy. Maturitas 2 (1980) 147–154

218 Dennerstein, L., B. Laby, G. D. Burrows, G. J. Hyman: Headaches and sex hormone therapy. Headache 18 (1978) 146–153

219 Dennerstein, L., C. Wood, G. D. Burrows: Sexual response following hysterectomy and oophorectomy. Obstet. and Gynec. 49 (1977) 92–96

220 Dequeker, J., A. Burssens, R. Bouillon: Dynamics of growth hormone secretion in patients with osteoporosis and in patients with osteoarthrosis. Hormone Res. 16 (1982) 353–356

221 Dequeker, J., E. De Muylder: Long-term progestogen treatment and bone remodelling in perimenopausal women: a longitudinal study. Maturitas 4 (1982) 309–313

222 Dequeker, J., G. de Proft, J. Ferin: The effect of long-term oestrogen treatment on the development of osteoarthrosis at the small hand joints. Maturitas 1 (1978) 27–30

223 Dequeker, J., P. Gensens: Anabolic steroids and osteoporosis. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 271 (1985) 45–52

224 Deslypere, J. P., G. de Biscop, A. Vermeulen: Seasonal variation of plasma dehydroepiandrosterone sulphate and urinary androgen excretion in postmenopausal women. Clin. Endocr. 18 (1983) 25–30

225 Deutsch, S., R. Ossowski, I. Benjamin: Comparison between degree of systemic absorption of vaginally and orally administered estrogens at different dose levels in postmenopausal women. Amer. J. Obstet. Gynec. 139 (1981) 967–968

226 De Vries, H. A., D. Gray: After effects of exercise upon resting metabolic rate., Res. Quart. 34 (1963) 314–321

227 Dickson, R. B., A. J. Eisenfeld: Estrogen receptor in liver of male and female rats: endocrine regulation and molecular properties. Biol. Reprod. 21 (1979) 1105–1114
228 Dodds, E. C., L. Goldberg, W. Lawson, R. Robinson: Oestrogenic activity of alkylated stilbestrols. Nature (Lond.) 142 (1938) 34
229 Dokoh, S., C. A. Donaldson, S. L. Marion, J. W. Pike, M R. Haussler: The ovary: a target organ for 1,25-dihydroxyvitamin D_3. Endocrinology 112 (1983) 200–206
230 Donnez, J., F. Casanas-Roux, J. Ferin, K. Thomas: Changes in ciliation and cell height in human tubal epithelium in the fertile and post-fertile years. Maturitas 5 (1983) 39–45
231 Donnez, J., S. Langerock, K. Thomas: Peritoneal fluid volume and 17β-estradiol and progesterone concentrations in ovulatory, anovulatory, and postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 59 (1982) 687–692
232 Donovan, J. C.: The menopausal syndrome: a study of case histories. Amer. J. Obstet. Gynec. 62 (1951) 1281–1291
233 Dove, G. A., F. Morley, A. Batchelor, S. F. Lunn: Oestrogenic function in postmenopausal women. J. Reprod. Fertil. 24 (1971) 1–8
234 Doyle, F., J. Brown, C. Lachance: Relation between bone mass and muscle weight. Lancet 1970/I, 391–393
235 Dunn, J. F., B. C. Nisula, D. Rodbard: Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. J. clin. Endocr. 53 (1981) 58–68
236 Düsterberg, B., Y. Nishino: Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. Maturitas 4 (1982) 315–324
237 Düsterberg, B., H. Wendt: Plasma levels of dehydroepiandrosterone and 17β-estradiol after intramuscular administration of Gynodian-Depot in 3 women. Hormone Res. 17 (1983) 84–89
238 Duursma, S. A., J. W. J. Bijlsma, H. C. van Paassen, S. C. van Buul-Offers, A. Skottner-Lundin: Changes in serum somatomedin and growth hormone concentrations after 3 weeks substitution in post-menopausal women; a pilot study. Acta endocr. (Kbh.) 106 (1984) 527–531
239 Edman, C. D.: The climacteric. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 23–33)
240 Edman, C. D.: Estrogen replacement therapy. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 77–84)
241 Ehrlich, C. E., P. C. M. Young, R. E. Cleary: Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal hyperplastic and carcinomatous endometria: therapeutic implications. Amer. J. Obstet. Gynec. 141 (1981) 539–546
242 Eisenfeld, A. J., R. F. Aten, M. J. Weinberger: Oral contraceptives – possible mediation of side effects via an estrogen receptor in liver. Biochem. Pharmacol. 27 (1978) 2571–2575
243 Elkik, F., A. Gompel, C. Mercier-Bodard, F. Kuttenn, P. N. Guyenne, P. Corvol, P. Mauvais-Jarvis: Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. Amer. J. Obstet. Gynec. 143 (1982) 888–892
244 Emons, G., K. Diedrich, D. Krebs, R. Knuppen: Postmenopausenblutung nach Anwendung eines östrogenhaltigen Haarwassers – begleitende endokrine Veränderungen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 44 (1984) 460–462
245 Englund, D. E., K. B. Elamsson, E. D. B. Johansson: Bioavailability of oestriol. Acta endocr. (Kbh.) 99 (1982) 136–140
246 Englund, D. E., G. Heimer, E. D. B. Johansson: Influence of food on oestriol blood levels. Maturitas 6 (1984) 71–75
247 Englund, D. E., E. D. B. Johansson: Endometrial effect of oral estriol treatment in postmenopausal women. Acta obstet. gynec. scand. 59 (1980) 449–451
248 Epstein, O., Y. Kato, R. Dick, S. Sherlock: Vitamin D, hydroxyapatite, and calcium gluconate in treatment of cortical bone thinning in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis. Amer. J. clin. Nutr. 36 (1982) 426–430
249 Erkkola, R., R. Lammintausta, R. Punnonen, L. Rauramo: The effect of estriol succinate therapy on plasma renin activity and urinary aldosterone in postmenopausal women. Maturitas 1 (1978) 9–14
250 Erlik, Y., D. R. Meldrum, L. D. Lagasse, H. L. Judd: Effect of megestrol acetate on flushing and bone metabolism in post-menopausal women. Maturitas 3 (1981) 167–172
251 Erlik, Y., I. V. Tataryn, D. R. Meldrum, P. Lomax, J. G. Bajorek, H. L. Judd: Association of waking episodes with menopausal hot flushes. J. Amer. med. Ass. 245 (1981) 1741–1744
252 Ernster, V. L., N. L. Petrakis: Effects of hormonal events in earlier life and socioeconomic status on age at menopause. Amer. J. Obstet. Gynec. 140 (1981) 471–472
253 Ettinger, B., H. K. Genant, C. E. Cann: Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann. intern. Med. 102 (1985) 319–324
254 Ewy, G. A., G. C. Kapadia, L. Yao, M. Lullin, F. I. Marcus: Digoxin metabolism in the elderly. Circulation 39 (1969) 449–453
255 Faber, P., J. Heidenreich: Treatment of stress incontinence and estrogen in postmenopausal women. Urol. int. (Basel) 32 (1977) 221–223
256 Fahraeus, L., U. Larsson-Cohn: Oestrogens, gonadotrophins and SHBG during oral and cutaneous administration of oestradiol-17β to menopausal women. Acta endocr. (Kbh.) 101 (1982) 592–596

257 Fahraeus, L., U. Larsson-Cohn, L. Wallentin: Lipoproteins during oral and cutaneous administration of oestradiol-17β to menopausal women. Acta endocr. (Kbh.) 101 (1982) 597–602
258 Fahraeus, L., L. Wallentin: High density lipoprotein subfractions during oral and cutaneous administration of 17β-estradiol to menopausal women. J. clin. Endocr. 56 (1983) 797–801
259 Farish, E., C. D. Fletcher, D. M. Hart, F. Al Azzawi, H. I. Abdalla, C. E. Gray: The effects of hormone implants on serum lipoprotein and steroid hormones in bilaterally oophorectomised women. Acta endocr. (Kbh.) 106 (1984) 116–120
260 Feher, T., L. Halmy: Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate dynamics in obesity. Canad. J. Biochem. 53 (1975) 215–222
261 Felder, M., M. A. Dambacher, F. J. Wagenhäuser: Die Behandlung der Schmerzen bei Osteoporose. Schweiz. med. Wschr. 112 (1982) 60–64
262 Fentiman, I. S., M. Caleffi, K. Brame, M. A. Chaudory, I. L. Hayward: Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. Lancet 1986/I, 287–288
263 Ferin, M., D. Van Vugt, S. Wardlaw: The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. Rec. Progr. Hormone Res. 40 (1984) 441–480
264 Fiet, J., M. Hermano, J. Witte, J. M. Villette, M. Haimart, B. Gourmel, F. Tabuteau, J. Rouffy, C. Dreux: Post-menopausal concentrations of plasma oestradiol, oestrone, FSH and LH and of total urinary oestradiol and oestrone after a single sublingual dose of oestradiol-17β. Acta endocr. (Kbh.) 101 (1982) 93–97
265 Finch, C. E.: Neuroendocrinology of aging: a view of an emerging area. Biol. Sci. 25 (1975) 645–647
266 Finestone, D. H., D. Blazer: Clinical cues to depression in the elderly patient. Geriat. Med. Today 1 (1982) 87–94
267 Fink, B. J.: Endometrial changes after long-term use of continuous oestrogen and cyclic progestogen. Maturitas 5 (1984) 277–280
268 Fink, B. J., M. S. Christensen: Bioavailability of oestradiol and oestriol administered orally to oophorectomized women. Maturitas 3 (1981) 289–294
269 Finn-Jensen, G., C. Christiansen, I. Transböl: Fracture frequency and bone preservation in postmenopausal women treated with oestrogen. Obstet. and Gynec. 60 (1982) 493–496
270 Finn-Jensen, G., C. Christiansen, I. Transböl: $1{,}25(OH)_2D_3$ and renal function. A controlled clinical study in normal elderly women. Acta med. scand. 211 (1982) 51–54
271 Finn-Jensen, G., C. Christiansen, I. Transböl: Treatment of postmenopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogen/gestagen, 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and calcium. Clin. Endocr. 16 (1982) 515–524
272 Fishman, J., C. P. Martucci: New concepts of estrogenic activity: the role of metabolites in the expression of hormone action. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 43–52)
273 Fitch, N., J. De Saint Victor, C. L. Richer, L. Pinsky, S. Sitahal: Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome. A report of three cases and a review. Amer. J. Obstet. Gynec. 142 (1982) 968–972
274 Fletcher, C. D., E. Farish, D. M. Hart, D. H. Barlow, C. E. Gray, C. J. Conaghan: Long-term hormone implant therapy – effects on lipoproteins and steroid levels in post-menopausal women. Acta endocr. (Kbh.) 111 (1986) 419–423
275 Flint, M.: The menopause: reward or punishment. Psychosomatics 16 (1975) 161–163
276 Flint, M.: Cross-cultural factors that affect age of menopause. In van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause Research. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 77–83)
277 Flint, M.: Women's status and experience of menopause in a New Foundland fishing village. Maturitas 4 (1982) 207–216
278 Flowers, C. E., W. H. Wilborn: Morphologic changes in dysfunctional uterine bleeding during the late reproductive years. Semin. reprod. Endocr. 2 (1984) 343–349
279 Flowers, C. E., W. H. Wilborn, B. M. Hyde: Mechanisms of uterine bleeding in postmenopausal patients receiving estrogen alone or with a progestin. Obstet. and Gynec. 61 (1983) 135–143
280 Flückiger, E.: Bromocriptine and breast. In Angeli, A., H.L. Bradlow, L. Dogliotti: Endocrinology of Cystic Breast Disease. Raven, New York 1983 (pp. 269–272)
281 Forsling, M. L., P. Strömberg, M. Akerlund: Effect of ovarian steroids on vasopressin secretion. J. Endocr. 95 (1982) 147–151
282 Foster, G. V., H. A. Zacur, J. A. Rock: Hot flashes in postmenopausal women ameliorated by danazol. Fertil. and Steril. 43 (1985) 401–404
283 Fothergill, J.: On the management proper at the cessation of menses. Medical Observations and Inquiries 5 (1849) 160–186. Reprinted in Churchill, F.: Essays on the Puerperal Fever and other Diseases Peculiar to Women. Selected from the Writings of British Authors prior to the Eighteenth Century. Sydenham, London (pp. 503–526)
284 Francis, W. J. A.: Reproduction at menarche and menopause in women. J. Reprod. Fertil. 12 (1970) 89–98
285 Fraser, I. S.: A survey of different approaches to management of menstrual disturbances in women using injectable contraceptives. Contraception 28 (1983) 385–397
286 Fraser, I. S., D. T. Baird: Blood production and

ovarian secretion rates of estradiol-17ß and estrone in women with dysfunctional uterine bleeding. J. clin. Endocr. 39 (1974) 564–570
287 Frere, G.: Mean age at menopause and menarche in South Africa. S. Afr. J. med. Sci. 36 (1971) 21–24
288 Friedrich, E. R., J. S. Meyer: Estrogen-progestin pharmacodynamics of the postmenopausal endometrium studied by thymidine labeling. Amer. J. Obstet. Gynec. 143 (1982) 352–358
289 Frischbier, H. J.: Die brusterhaltende operativ-radiologische Behandlung des frühen invasiven Mammakarzinoms. In Kubli, F., D. von Fournier: Neue Konzepte der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Springer, Berlin 1984 (pp. 117–127)
290 Fritz, M. A., L. Speroff: The role of progestational agents in hormone replacement therapy. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 85–102)
291 Frost, H. M.: Coherence treatment of osteoporoses. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 649–669
292 Frost, H.M.: Clinical management of the symptomatic osteoporotic patient. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 671–681
293 Frumar, A. M., D. R. Meldrum, F. Geola, I. M. Shamoniki, I. V. Tataryn, L. J. Deftos, H. L. Judd: Relationship of fasting urinary calcium to circulating estrogen and body weight in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 50 (1980) 70–75
294 Gallagher, J. C., L. J. Melton, B. L. Riggs, E. Bergstrath: Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota, USA. Clin. Orthop. 150 (1980) 163–171
295 Gallagher, J.C., B. E. C. Nordin: Effects of oestrogen and progestogen therapy on calcium metabolism in post-menopausal women. Front. Hormone Res. (Basel) 3 (1975) 150–170
296 Gallagher, J. C., B. L. Riggs, H. F. DeLuca: Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. J. clin. Endocr. 51 (1980) 1359–1364
297 Gallagher, J. C., B. L. Riggs, J. Eisman, A. Hamstra, S. B. Arnaud, H. F. DeLuca: Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. J. clin. Invest. 64 (1979) 729–736
298 Gambert, S. R., M. E. Csuka, E. H. Duthie, R. Tiegs: Interpretation of laboratory results in the elderly. 1. A clinician's guide to hematologic and hepatorenal function tests. Postgrad. med. J. 72 (1982) 147–152
299 Gambert, S. R., P. D. Tsitouras, E. H. Duthie: Interpretation of laboratory results in the elderly. 2. A clinician's guide to endocrine tests. Postgrad. med. J. 72 (1982) 251–256
300 Gambone, J., D. R. Meldrum, L. Laufer, R. J. Chang, J. K. H. Lu, H.L. Judd: Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. J.clin. Endocr. 59 (1984) 1097–1102
301 Gambone, J., W. M. Pardridge, L.D. Lagasse, H. L. Judd: In vivo availability of circulating estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Obstet. and Gynec. 59 (1982) 416–420
302 Gambrell, R. D.: The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. Maturitas 1 (1978) 107–112
303 Gambrell, R. D.: Role of estrogens and progestogens in the etiology of breast and endometrial neoplasia. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 289–304)
304 Gambrell, R. D.: Clinical use of progestins in the menopausal patient. Dosage and duration. J. reprod. Med. 27, Suppl. (1982) 531–538
305 Gambrell, R. D.: The menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. Fertil. and Steril. 37 (1982) 457–474
306 Gambrell, R. D.: Role of hormones in the etiology and prevention of endometrial and breast cancer. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 37–46
307 Gambrell, R. D., T. A. Castaneda, C. A. Ricci: Management of postmenopausal bleeding to prevent endometrial cancer. Maturitas 1 (1978) 99–106
308 Gambrell, R. D., R. C. Maier, B. I. Sanders: Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. Obstet. and Gynec. 62 (1983) 435–443
309 Garn, S. M., C. G. Rohmann, B. Wagner: Bone loss as a general phenomenon in man. Fed. Proc. 26 (1967) 1729–1736
310 Geola, F. L., A. M. Frumar, I. V. Tataryn, K. H. Lu, J. M. Hershman, P. Eggena, M. P. Sambhi, H. L. Judd: Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. J. clin. Endocr. Obstet. 51 (1980) 620–625
311 Gerdes, L. C., E. W. W. Sonnendecker, E. S. Polakow: Psychological changes effected by estrogen-progesterone and clonidine treatment in climacteric women. Amer. J. Obstet. Gynec. 142 (1982) 98–104
312 Ginnatsos, C., H. Lal: Narcotic analgesics and aggression. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. 13 (1978) 114–138
313 Ginsburg, J., J. Swinhoe, B. O'Reilly: Cardiovascular responses during the menopausal hot flash. Brit. J. Obstet. Gynaec. 88 (1981) 925–930
314 Godec, C. J.: Timed voiding – a useful tool in the treatment of urinary incontinence. Urology 23 (1984) 97–100
315 Goldberg, M. B., F. I. Harris: Uses of estrogen creams. J. Amer. med. Ass. 150 (1952) 790–791
316 Goldenberg, R. L., J. M. Grodin, D. Rodbard, G. T. Ross: Gonadotropins in women with

amenorrhea: use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. Amer. J. Obstet. Gynec. 116 (1973) 1003–1012

317 Goldfarb, A. F., M. J. Daly, D. Lieberman, D. M. Reed: Round-Table: Sex and menopause. Med. Aspects hum. Sex 4 (1970) 64

318 Goldin, B. R., H. Adlercreutz, J. T. Dwyer, L. Swenson, J. H. Warram, S. L. Gorbach: Effect of diet on excretion of estrogens in pre- and postmenopausal women. Cancer Res. 41 (1981) 3771–3773

319 Goldman, J. A., J. Reichman, R. Resnik: Age-related glucose metabolism alterations in nondiabetic and potentially diabetic women. Maturitas 2 (1980) 119–124

320 Goldzieher, J. W.: Interpretation of data by the clinician. Int. J. Gynaec. Obstet. 16 (1979) 535–541

321 Goldzieher, J. W., I. S. Roberts, W. B. Rawls, M. A. Goldzieher: Local action of steroids on senile human skin. Arch. Dermat. Syph. (Chic.) 66 (1952) 304–315

322 Good, R. A., G. Fernandes: Nutrition, immunity and cancer: a review. Part I. Influence of protein-caloric malnutrition and zinc deficiency on immunity. Clin. Bull. 9 (1949) 3–12

323 Gordan, G. S.: Drug treatment of the osteoporoses. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18 (1978) 253–268

324 Gordan, G. S., C. Vaughan: Use of sex steroids in the clinical management of osteoporosis. In Givens, J. R.: Clinical Use of Sex Steroids. Year Book Medical Publishers, Chicago 1980 (pp. 69–94)

325 Gordon, T., W. P. Castelli, M. C. Hjortland, W. B. Kannel, T. R. Dawber: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Amer. J. Med. 62 (1977) 707–714

326 Gordon, T., W. B. Kannel, M. C. Hjortland, P. M. McNamara: Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann. intern. Med. 89 (1978) 157–161

327 Gotfredsen, A., C. Christiansen, I.B. Transböl: Effect of natural oestrogen/gestagen therapy on uric acid metabolism in post-menopausal women. Maturitas 5 (1983) 9–15

328 Gotfredsen, A., L. Nilas, B. J. Riis, K. Thomsen, C. Christiansen: Bone changes occurring spontaneously and caused by oestrogen in early postmenopausal women: a local or generalised phenomenon. Brit. med. J. 292 (1986) 1098–1100

329 Gould, K. G., M. Flint, C. E. Graham: Chimpanzee reproductive senescence: a possible model for the evolution of the menopause. Maturitas 3 (1981) 157–166

330 Goulding, A.: Smoking, the menopause and biochemical parameters of bone loss and bone turnover. N.Z. med. J. 95 (1982) 218–220

331 Graham, C. E., O. R. Kling, R. A. Steiner: Reproductive senescence in female non-human primates. In Bowden, D. M.: Aging in Non-human Primates. Van Nostrand, Reinhold, New York 1979 (pp. 183–202)

332 Grasso, A., F. Baraghini, C. Barbieri, E. Dalla Vecchia, A. M. Previdi, G. C. Di Renzo, A. Volpe: Endocrinological features and endometrial morphology in climacteric women receiving hormone replacement therapy. Maturitas 4 (1982) 19–26

333 Gray, T. K., T. McAdoo, L. Hatley, G. E. Lester, M. Thierry: Fluctuation of serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 during the menstrual cycle. Amer. J. Obstet. Gynec. 144 (1982) 880–884

334 Greenblatt, R.: An endocrinologist comments on hormones for sexual dysfunction. Female Patient 4 (1979) 43–46

335 Greger, J. L., A. H. Geissler: Effect of zinc supplementation on taste acuity of the aged. Amer. J. clin. Nutr. 31 (1978) 633–637

336 Gregerman, R. I., E. L. Bierman: Aging and hormones. In Williams, R. H.: Textbook of Endocrinology, 6th ed. Saunders, Philadelphia 1981 (p. 1208)

337 Grodin, J. M., P. K. Siiteri, P. C. MacDonald: Source of estrogen production in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 36 (1973) 207–214

338 Gruen, P., E. J. Sachar, N. Altman, J. Sassin: Growth hormone responses to hypoglycemia in postmenopausal depressed women. Arch. gen. Psychiat. 32 (1975) 31–33

339 Gudelsky, G. A., L. Annunciato, K. E. Moore: Increase in dopamine content of the rat median eminence after long-term ovariectomy and its reversal by estrogen replacement. Endocrinology 101 (1977) 1894–1897

340 Guillebaud, J.: Contraception for the older woman. J. Obstet. Gynaec. 5, Suppl. 2 (1985) 70

341 Gundberg, C. M., J. B. Lian, P. M. Gallop, J. J. Steinberg: Urinary – carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. J. clin. Endocr. 57 (1983) 1221–1225

342 Gundberg, C. M., M. E. Markowitz, M. Mizruchi, J. F. Rosen: Osteocalcin in human serum: a circadian rhythm. J. clin. Endocr. 60 (1985) 736–739

343 Gurpide, E.: Hormones and gynecologic cancer. Cancer 38, Suppl. (1976) 503–508

344 Gurpide, E., L. Tseng, S. B. Gusberg: Estrogen metabolism in normal and neoplastic endometrium. Amer. J. Obstet. Gynec. 129 (1977) 809–816

345 Haag, B.: Instabile Blase und Detrusordyssynergie bei der Frau: klinische Aspekte. Ther. Umsch. 34 (1977) 491–493

346 Haas, H.G., M. A. Dambacher, J. Guncaga, T. Lauffenburger, C. Lentner: Fragen der Calcitonin-Forschung. Klin. Wschr. 50 (1972) 2–11

347 Haas, H. G., T. H. Lauffenburger, J. Guncaga, C. Lentner, A. J. Olah, M. A. Dambacher: Bone turnover in osteoporosis, studied with sodium fluoride. Europ. J. clin. Invest. 3 (1973) 235

348 Haataja, M., R. Paul, M. Grönroos, R. Erkkola, R. Punnonen, L. Rauramo, A.-L. Niemmen: Effect of prostaglandin inhibitor and oestrogen on climacteric symptoms and serum free fatty acids. Maturitas 5 (1984) 263–269

349 Habener, J. F.: Regulation of parathyroid hormone secretion and biosynthesis. Ann. Rev. Physiol. 43 (1981) 211–223

350 Hagberg, L., B. E. Nilsson: Can fractures of the femoral neck be predicted? Geriatrics 32 (1977) 55–61

351 Hagen, C., M. S. Christensen, C. Christiansen, K.-E. Stocklund, I. Transböl: Effects of two years' estrogen-gestagen replacement on climacteric symptoms and gonadotropins in the early postmenopausal period. Acta obstet. gynec. scand. 61 (1982) 237–241

352 Hagen, C., C. Christiansen, M. S. Christensen, I. Transböl: Long-term effect of oestrogens in combination with gestagen on plasma prolactin and FSH levels in post-menopausal women. Acta endocr. (Kbh.) 100 (1982) 486–491

353 Hagen C., C. Christiansen, M. S. Christensen, I. Transböl: Climacteric symptoms, fat mass, and plasma concentrations of LH, FSH, Prl, oestradiol-17β and androstenedione in the early postmenopausal period. Acta endocr. (Kbh.) 101 (1982) 87–92

354 Hagstad, A., J.-E. Damber, P. O. Janson, G. Samsioe, R. Södergard: Effects of two estradiol/norgestrel combinations on the ovulatory pattern and on sex hormone binding globulin capacity in women around forty years of age. Acta obstet. gynec. scand. 63 (1984) 321–324

355 Hagstad, A., S. Johansson, C. Wilhelmsson, P. O. Janson: Gynaecology of middle-aged women – menstrual and reproductive histories. Maturitas 7 (1985) 99–113

356 Hagstad, A., G. Samsioe: Lipid metabolic effects induced by two estradiol/norgestrel combinations in women around forty. Acta obstet. gynec. scand. Suppl. 106 (1982) 57–62

357 Hahnel, R., E. Twaddle, T. Ratajczak: The specificity of the estrogen receptor of human uterus. J. Steroid Biochem. 4 (1973) 21–31

358 Hailes, J., H. Burger: Management of persistent menopausal symptoms with estradiol-testosterone implants: clinical, biochemical and hormonal results. Maturitas 6 (1984) 124–125

359 Hall, M.: Commentaries on some of the most important diseases of the females. Part 3. Of the disorders incident to the later periods of the female life. Rees, Orme, Brown and Green, London 1827 (pp. 309–376)

360 Hammond, C. B., F. R. Jelovsek, K. L. Lee, N. T. Creasman, R. T. Parker: Effects of long-term estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. Amer. J. Obstet. Gynec. 133 (1979) 525–536

361 Hammond, C. B., F. R. Jelovsek, K. L. Lee, W. T. Creasman, R. T. Parker: Effects of long-term estrogen replacement therapy. II. Neoplasia. Amer. J. Obstet. Gynec. 133 (1979) 537–547

362 Hammond, C. B., W. S. Maxson: Current studies of estrogen therapy for the menopause. Fertil. and Steril. 37 (1982) 5–25

363 Hammond, C. B., M. M. Quigley: Use of sex steroids in clinical management of the menopause. In Givens, J. R.: Clinical Use of Sex Steroids. Year Book Medical Publishers, Chicago 1980 (pp. 45–67)

364 Hammond, G. L., P. L. A. Lähteenmäki, P. Lähteenmäki, T. Luukkainen: Distribution and percentages of non-protein bound contraceptive steroids in human serum. J. Steroid Biochem. 17 (1982) 375–380

365 Hammond, G. L., M. S. Langley, P. A. Robinson, S. Nummi, L. Lund: Serum steroid binding protein concentrations, distribution of progestogens, and bioavailability of testosterone during treatment with contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. Fertil. and Steril. 42 (1984) 44–51

366 Hammond, M. G., L. Hatley, L. M. Talbert: A double blind study to evaluate the effect of methyldopa on menopausal vasomotor flushes. J. clin. Endocr. 58 (1984) 1158–1160

367 Hanker, J. P., U. Ende, H. G. Bohnet, H. P. G. Schneider: Intermittent stimulation with LH-RH in postmenopausal hypergonadotropinism. Horm. metabol. Res. 13 (1981) 696–699

368 Hanna, J. H., W. K. Brady, J. M. Hill, G. L. Phillips: Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. Amer. J. Obstet. Gynec. 147 (1983) 872–875

369 Hantman, D. A., J. M. Vogel, C. L. Donaldson, R. Friedman, R. S. Goldsmith, S. B. Hulley: Attempts to prevent disuse osteoporosis by treatment with calcitonin, longitudinal compression and supplementary calcium and phosphate. J. clin. Endocr. 36 (1973) 845–858

370 Harrison, J. E., K. G. McNeill, W. C. Sturtridge, T. A. Bayley, T. M. Murray, C. Williams, C. Tam, V. Fornasier: Three-year-changes in bone mineral mass of postmenopausal osteoporotic patients based on neutron activation analysis of the central third of the skeleton. J. clin. Endocr. 52 (1981) 751–758

371 Hart, D. M., E. Farish, C. D. Fletcher, C. Howie, H. Kitchener: Ten years post-menopausal hormone replacement therapy – effect on lipoproteins. Maturitas 5 (1984) 271–276

372 Haspels, A. A., H. J. T. Coelingh-Bennink, W. H. P. Schreurs: Disturbance of tryptophan metabolism and its correction during oestrogen treatment in postmenopausal women. Maturitas 1 (1978) 15–20

373 Haspels, A. A., M. Luisi, P. M. Kicovic: Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. Maturitas 3 (1981) 321–327

374 Hauser, G. A.: Symptomatologie des Klimakteriums. Ther. Umsch. 31 (1974) 137–147

375 Hauswaldt, C., C. Fuchs, R. D. Hesch, J. Köbberling, K.-O. Unger: Histomorphometric study of pelvic crest biopsies during long term fluoride treatment of osteoporosis. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1177–1180

376 Hawkins, R. A., R. E. Oakey: Estimation of oestrone sulfate, oestradiol-17ß and oestrone in peripheral plasma: concentrations during the menstrual cycle and in men. J. Endocr. 60 (1974) 3–17

377 Hawkins, R. A., M. M. Roberts, A. M. P. Forrest: Oestrogen receptors in breast cancer: current status. Brit. J. Surg. 67 (1980) 153–169

378 Hawkinson, L. F.: The menopausal syndrome: one thousand consecutive patients treated with estrogens. J. Amer. med. Ass. 111 (1938) 390–393

379 Heaney, R. P., R. R. Recker, P. D. Saville: Calcium balance and calcium requirements in middle-aged women. Amer. J. clin. Nutr. 30 (1977) 1603–1611

380 Heaney, R. P., R. R. Recker, P. D. Saville: Menopausal changes in calcium balance performance. J. Lab. clin. Med. 92 (1978) 953–963

381 Heaney, R. P., R. P. Recker, P. D. Saville: Menopausal changes in bone remodeling. J. Lab. clin. Med. 92 (1978) 964–970

382 Heaney, R. P., T. G. Skillman: Calcium metabolism in normal human pregnancy. J. clin. Endocr. 33 (1971) 661–670

383 Heath, H., G. W. Sizemore: Plasma calcitonin in normal man. J. clin. Invest. 60 (1977) 1135–1140

384 Heinonen, P. K., S. Saarikoski, K. Pyykkö, P. Pystynen: Serum oestrone, oestradiol and oestriol levels in ovariectomized women receiving a high dose of oestradiol valerate. Maturitas 4 (1982) 273–276

385 Heinonen, P. K., R. Tuimala, K. Pyykkö, P. Pystynen: Peripheral venous concentrations of oestrogens in postmenopausal women with ovarian cancer. Brit. J. Obstet. Gynaec. 89 (1982) 84–86

386 Helgason, S.: Estrogen replacement therapy after the menopause. Acta obstet. gynecol. scand., Suppl. 107 (1982) 1–29

387 Helgason, S., K. Carlström, M.-G. Damber, J.-E. Damber, G. Selstam, B. von Schoultz: Effects of various oestrogens on circulating androgens and cortisol during replacement therapy in postmenopausal women. Maturitas 3 (1981) 301–308

388 Hellberg, D., S. Nilsson: Comparison of a triphasic oestradiol/norethisterone acetate preparation with and without an oestriol component in the treatment of climacteric complaints. Maturitas 5 (1984) 233–243

389 Hemsell, D. L., J. M. Grodin, P. F. Brenner, P. K. Siiteri, P. C. MacDonald: Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. J. clin. Endocr. 38 (1974) 476–479

390 Heritage, A. S., L. D. Grant, W. E. Stumpf: ^{3}H-estradiol in catecholamine neurones of the rat brain stem: combined localization by autoradiography and formaldehyde induced fluorescence. J. comp. Neurol. 176 (1977) 607–630

391 Hersey, R. M., J. Weisz, B. S. Katzenellenbogen: Estrogenic potency, receptor interactions, and metabolism of catecholestrogens in the immature rat uterus in vitro. Endocrinology 111 (1982) 896–903

392 Hertz, R.: The estrogen-cancer hypothesis. Cancer 38 (1976) 534–540

393 Heuman, R., U. Larsson-Cohn, M. Hammar, H.-G. Tiselius: Effects of postmenopausal ethinylestradiol treatment on gallbladder bile. Maturitas 2 (1979) 69–72

394 Hill, P., E. L. Wynder, H. Kumar, P. Helman, G. Rona, K. Kuno: Prolactin levels in populations at risk of breast cancer. Cancer Res. 36 (1976) 4102–4106

395 Hillyard, C. J., J. C. Stevenson, I. MacIntyre: Relative deficiency of plasma-calcitonin in normal women. Lancet 1978/I, 961–962

396 Hilton, P., S. Stanton: The use of intravaginal oestrogen cream in genuine stress incontinence. Brit. J. Obstet. Gynaec. 90 (1983) 940–944

397 Hirvonen, E., M. Malkonen, V. Manninen: Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. New Engl. J. Med. 304 (1981) 560–563

398 Hodgen, G. D., A. L. Goodman, A. O'Connor, D. K. Johnson: Menopause in rhesus monkeys: model for studies of the human climacteric. Amer. J. Obstet. Gynec. 127 (1977) 581–584

399 Hodgkinson, A.: Plasma electrolyte concentrations in women and the effects of oestrogen administration. Maturitas 4 (1982) 247–256

400 Hodgkinson, A.: Biochemical changes at the menopause: possible role of the central nervous system. Maturitas 6 (1984) 259–267

401 Hodgkinson, A., M. M. Jones, R. W. Marshall, S. M. Skerrow: Increase in plasma lactate at the menopause and its relation to the anion gap. Maturitas 5 (1984) 171–176

402 Hodgkinson, A., P. L. Selby, A. W. Burrows: Changes in plasma sodium concentration in women at the menopause. Maturitas 5 (1983) 25–30

403 Hojgaard, K., H. M. Henriksen, L. Hojgaard, J. B. Lauritzen, A. Loft: Superficial eosinophilic squamous epithelial cells in vaginal smears from postmenopausal women. Acta obstet. gynec. scand. 61 (1982) 429–431

404 Hollo, I., F. Szalay, J. Szucs, M. Boross: Osteoporosis and androgens. Lancet 1976/I, 1357

405 Holst, J., S. Cajander, K. Carlström, M.-G. Damber, B. von Schoultz: Percutaneous oestrogen therapy opposed by lynestrenol or natural progesterone – effects on circulating oestrogens, FSH, sex hormone binding globulin and pregnancy zone protein. Maturitas 5 (1983) 1–8

406 Holst, J., S. Cajander, B. von Schoultz: Cellular morphometric analysis of the postmenopausal endometrium during treatment with percutaneous estradiol-17β with and without oral gestagen. Acta obstet. gynec. scand. 62 (1983) 267–270

407 Holzbauer, M., M. B. H. Youdim: The estrous cycle and monoamine oxidase levels. Brit. J. Pharmacol. 48 (1973) 600–608

408 Hoover, R., L. A. Gray, P. Cole, B. MacMahon: Menopausal estrogens and breast cancer. New Engl. J. Med. 295 (1978) 401–405

409 Horsman, A., J. C. Gallagher, M. Simpson, B. E. C. Nordin: Prospective trial of oestrogen and calcium in postmenopausal women. Brit. med. J. 1977/II, 789–792

410 Howard, C. M., H. Robinson, F. H. Schmidt, J. R. McCord, J. R. K. Preedy: Evidence for a two-pool system governing the excretion of radioactive urinary estrogen conjugates during the first 8 hours following the administration of estrone-6,7-^{3}H to male subjects. Probable role of the enterohepatic circulation. J. clin. Endocr. 29 (1969) 1618–1629

411 Huezo, C.: Oral contraceptives and cancer of the reproductive organs. IPPF med. Bull. 19 (1985) 3–4

412 Huggins, C., T. Dao: Adrenalectomy and oophorectomy in the treatment of advanced carcinoma of the breast. J. Amer. med. Ass. 151 (1953) 1388–1394

413 Huggins, C., M. C. Yang: Induction and extinction of mammary cancer. Science 137 (1962) 257–262

414 Hulka, B. S., L. E. Chamblen, D. C. Deubner, W. E. Wilkinson: Breast cancer and estrogen replacement therapy. Amer. J. Obstet. Gynec. 143 (1982) 638–644

415 Hunter, D. J. S., A. B. M. Anderson, M. Haddon: Changes in coagulation factors in postmenopausal women on ethinyloestradiol. Brit. J. Obstet. Gynaec. 86 (1979) 488–490

416 Huseby, R. A., L. B. Thomas: Histological and histochemical alterations in the normal tissue of patients with breast cancer being treated with estrogenic hormones. Cancer 7 (1954) 54–74

417 Inhoffen, H. H., W. Hohlweg: Neue per os wirksame weibliche Keimdrüsenhormon-Derivate: 17-Äthinylöstradiol und Pregnenin-on-3-ol-17. Naturwissenschaften 26 (1938) 96

418 Inkovaara, J., R. Heikinheimo, K. Jarvinen: Prophylactic fluoride treatment and aged bones. Brit. med. J. 1975/III, 73–74

419 Inman, W. H. N., M. P. Vessey, B. Westerholm, A. Englund: Thromboembolic disease and the steroidal content of contraceptives. A report to the Committee on the Safety of Drugs. Brit. med. J. 1970/II, 203–209

420 Insogna, K. L., A. M. Lewis, B. A. Lipinski, C. Bryant, D. T. Baran: Effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological effects. J. clin. Endocr. 53 (1981) 1072–1075

421 Iosif, C. S., S. Batra, A. Ek, B. Astedt: Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. Amer. J. Obstet. Gynec. 141 (1981) 817–820

422 Irvine, W. J., M. M. W. Chan, L. Scarth, F. O. Kolb, M. Hartog, R. I. S. Bayliss, M. I. Drury: Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. Lancet 1968/II, 883–887

423 Israel, R., D. R. Mishell, S. C. Stone, I. H. Thorneycroft: Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. Amer. J. Obstet. Gynec. 112 (1972) 1043–1046

424 Jackson, R. A., P. M. Blix, J. A. Matthews, J. B. Hamling, B. M. Din, D. C. Brown, J. Belin, A. H. Rubenstein, J. D. N. Nabarro: Influence of aging on glucose homeostasis. J. clin. Endocr. 55 (1982) 840–848

425 Janson, P. E., B. Dennefors, L. Hamberger: The aging ovary. Acta obstet. Gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 7–9

426 Jarrel, J., S. Franko, R. MacInnes, K. Gemayel, H. Guyda, G. Arronet, F. Naftolin: Breast examination does not elevate serum prolactin. Fertil. and Steril. 33 (1980) 49–51

427 Jasonni, V. M., C. Bulletti, G. F. Bolelli, F. Franceschetti, M. Bonavia, P. Crotti, C. Flamigni: Estrone sulfate, estrone and estradiol concentrations in normal and cirrhotic postmenopausal women. Steroids 41 (1983) 564–573

428 Jaszman, L.: Epidemiology of the climacteric syndrome. In Campbell, S.: The Management of the Menopause and the Postmenopausal Years. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 11–24)

429 Jaszman, L., N. D. van Lith, C. J. A. Zaat: The perimenopausal symptoms: the statistical analysis of a survey. Med. Gynaec. Sociol. 4 (1969) 268–277

430 Jaworski, Z. F. G.: Physiology and pathology of bone remodeling. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 485–512

431 Jaworski, Z. F. G., E. Lok, J. L. Wellington: Impaired osteoclastic function and linear bone erosion rate in secondary hyperthyroidism associated with chronic renal failure. Clin. Orthop. 107 (1975) 298–310

432 Jensen, E. V.: The pattern of hormone-receptor interaction. In Griffith, K., C. G. Pierpoint: Some Aspects of the Aetiology and Biochemistry of Prostatic Cancer. Third Tenovus Workshop. Alpha, Omega, Cardiff 1970 (pp. 151–169)

433 Jensen, H. K., M. Blichert-Toft: Serum corticotrophin, plasma cortisol and urinary excretion of

17-ketogenic steroids in the elderly (age group: 66–94 years). Acta endocr. (Kbh.) 66 (1971) 25–34
434 Jensen, J., C. Christiansen: Dose-response and withdrawal effects on climacteric symptoms after hormonal replacement therapy. A placebo-controlled therapeutic trial. Maturitas 5 (1983) 125–133
435 Jensen, J., C. Christiansen, P. Rödbro: Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. New Engl. J. Med. 313 (1985) 973–975
436 Jensen, J., B. J. Riis, L. Hummer, C. Christiansen: The effects of age and body composition on circulating serum oestrogens and androstendione after the menopause. Brit. J. Obstet. Gynaec. 92 (1985) 260–265
437 Jeffcoate, T. N. A.: Drugs for the menopausal syndrome. Brit. J. Med. 1 (1960) 430–432
438 Jick, H., J. Porter, A. S. Morrison: Relation between smoking and age of natural menopause. Lancet 1977/I, 1354–1355
439 Jick, H., R. N. Watkins, J. R. Hunter, B. J. Dinan, S. Madsen, K. J. Rothman, A. M. Walker: Replacement estrogens and endometrial cancer. New Engl. J. Med. 300 (1979) 218–222
440 Jones, K. P., V. A. Ravnikar, D. Tulchinsky, I. Schiff: Comparison of bone density in amenorrheic women due to athletics, weight loss, and premature menopause. Obstet. and Gynec. 66 (1985) 5–8
441 Jones, M. M., R. M. Francis, B. E. C. Nordin: Five-year follow-up of oestrogen therapy in 94 women. Maturitas 4 (1982) 123–130
442 Jones, M. M., B. Pearlman, D. H. Marshall, R. G. Crilly, B. E. C. Nordin: Dose-dependent response of FSH, flushes and urinary calcium to oestrogen. Maturitas 4 (1982) 285–290
443 Johnson, N. E., E. N. Alcantara, H. Linkswiler: Effect of level of protein intake on urinary and fecal calcium and calcium retention of young adult males. J. Nutr. 100 (1970) 1425–1430
444 Johnson, R. E., E. E. Specht: The risk of hip fracture in postmenopausal females with or without estrogen drug exposure. Amer. J. publ. Hlth. 71 (1981) 138–144
445 Johnson, W.: The Older Patient. Hoeber, New York 1960 (pp. 467–512)
446 Johnston, C. C., S. Epstein: Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic, and economic features of osteoporosis. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 559–569
447 Johnston, C. C., S. L. Hui, R. M. Witt, R. Appledorn, R. S. Baker, C. Longcope: Early menopausal changes in bone mass and sex steroids. J. clin. Endocr. 61 (1985) 905–911
448 Johnston, C. C., J. Norton, M. R. A. Khairi, C. Kernek, C. Edouard, M. Arlot, P. J. Meunier: Heterogeneity of fracture syndroms in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 61 (1985) 551–556
449 Judd, H. L., B. J. Davidson, A. M. Frumar, I. M. Shamonki, L. D. Lagasse, S. C. Ballon: Serum androgens and estrogens in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Amer. J. Obstet. Gynec. 136 (1980) 859–871
450 Judd, H. L., G. E. Judd, W. E. Lucas, S. S. C. Yen: Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. J. clin. Endocr. 39 (1974) 1020–1024
451 Judd, H. L., D. R. Meldrum, L. J. Deftos, B. E. Henderson: Estrogen replacement therapy: indications and complications. Ann. intern. Med. 98 (1983) 195–205
452 Judd, H. L., J. M. Shamonki, A. M. Frumar, L. D. Lagasse: Origin of serum estradiol in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 59 (1982) 680–686
453 Jung, R.: Endocrinological aspects of obesity. Clin. Endocr. 13 (1984) 597–612
454 Kaiser, R.: Hormonale Behandlung von Genital- und Mammatumoren bei der Frau. Thieme, Stuttgart 1978
455 Kaiser, R.: Duration of the climacteric syndrome in women treated by hormonal substitution and in controls. Maturitas 5 (1984) 207–213
456 Kannel, W. B., M. C. Hjortland, P. M. McNamara, T. Gordon: Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. Ann. intern. Med. 85 (1976) 447–452
457 Kapadia, S. B., R. R. Russak, W. F. O'Donnell, R. N. Harris, J. W. Lecky: Postmenopausal ureteral endometriosis with atypical adenomatous hyperplasia following hysterectomy, bilateral oophorectomy, and longterm estrogen therapy. Obstet. and Gynec. 64, Suppl. (1984) 60S–63S
458 Kapen, S., R. B. Boyar, J. Finkelstein, L. Hellman, E. D. Weitzman: Effect of sleep-wake cycle reversal on luteinizing hormone secretion pattern in puberty. J. clin. Endocr. 39 (1974) 293–299
459 Kapen, S., R. B. Boyar, L. Hellman, E. D. Weitzman: Episodic release of luteinizing hormone at mid-menstrual cycle in normal adult women. J. clin. Endocr. 36 (1973) 724–729
460 Kaplan, H. S.: The New Sex Therapy. Brunner-Mazel, New York 1976 (pp. 86–104)
461 Karvonen, J., K. Kentala, O. Mustala: The effects of training on heart-rate: a longitudinal study. Ann. Med. exp. Biol. Fenn. 35 (1957) 307–315
462 Kase, N. G.: Progestin therapy for perimenopausal women. J. reprod. Med. 27 (1982) 522–530
463 Katz, F. H., A. Kappas: The effects of estradiol and estriol on plasma levels of cortisol and thyreoid hormone-binding globulins and on aldosterone and cortisol secretion rates in man. J. clin. Invest. 46 (1967) 1768–1777
464 Katzenellenbogen, B. S., H. S. Bhakoo, E. R. Ferguson, N. C. Lan, T. Tatee, T. L. Tsai, J. A. Katzenellenbogen: Estrogen and antiestrogen

action in reproductive tissues and tumors. Rec. Progr. Hormone Res. 35 (1979) 259–300
465 Kaulhausen, H.: Weibliche Sexualhormone und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Urban & Schwarzenberg, München 1980
466 von Kaulla, E., W. Droegemueller, K. N. von Kaulla: Conjugated estrogens and hypercoagulability. Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1975) 688–692
467 Kay, C. R.: Progestogens and arterial disease – evidence from the Royal College of General Practitioners' study. Amer. J. Obstet. Gynec. 142 (1982) 762–765
468 Kay, M., A. Voda, G. Olivas, F. Rios, M. Imle: Ethnography of the menopausal related hot flash. Maturitas 4 (1982) 217–227
469 Kicovic, P. M., J. Cortes-Prieto, M. Luisi, S. Milojevic, F. Franchi: Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. Reproduccion 6 (1982) 81–91
470 Kicovic, P. M., J. Cortes-Prieto, S. Milojevic, A. A. Haspels, A. Aljinovic: The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. Maturitas 2 (1980) 275–282
471 Kielholz, P.: Diagnose und Therapie der Depression für den Praktiker. Lehmann, München 1971
472 King, R. J. B., P. T. Townsend, M. I. Whitehead: Steroid-induced changes in the endometrium of postmenopausal women. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 221–229)
473 Kinsey, A. C., W. B. Pomeroy, C. E. Martin, P. H. Gebhard: Sexual Behaviour in the Human Female. Saunders, Philadelphia 1953
474 Kissebah, H., N. Vydelingum, R. Murray, D. J. Evans, A. J. Hartz, R. K. Kalkhoff, P. W. Adams: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J. clin. Endocr. 54 (1982) 254–260
475 Klaiber, E. L., D. M. Broverman, W. Vogel, Y. Kobayashi, D. Moriarty: Effects of estrogen therapy on plasma MAO activity and EEG during responses in depressed women. Amer. J. Psychiat. 128 (1972) 1492–1498
476 Klaiber, E. L., D. M. Broverman, W. Vogel, Y. Kobayashi: The use of steroid hormones in depression. In Itil, T. M., G. Laudahn, W. M. Herrmann: Psychotropic Action of Hormones. Spectrum, New York 1976 (pp. 135–154)
477 Klaiber, E. L., Y. Kobayashi, D. M. Broverman, F. Hall: Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstruating women and in amenorrheic women receiving cyclic treatment with estrogens and a progestin. J. clin. Endocr. 33 (1971) 630–638
478 Kleerekoper, M., K. Tolia, A. M. Parfitt: Nutritional, endocrine, and demographic aspects of osteoporosis. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 547–558
479 Kleibel, F., G. Schmidt: Salm-Calcitonin bei metastatischen Knochenschmerzen. Dtsch. med. Wschr. 109 (1984) 944–947
480 Klibanski, A., R. M. Neer, S. Z. Beitins, C. E. Ridgway, N. T. Zervas, J. W. McArthur: Decreased bone density in hyperprolactinemic women. New Engl. J. Med. 303 (1980) 1511–1514
481 Knauer, R. T.: Die Ovarientransplantation. Arch. Gynäk. 60 (1900) 322–376
482 Knaus, H.: Die periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit des Weibes. Maudrich, Wien 1935 (S. 76)
483 Knopp, R. H., C. E. Walden, P. W. Wahl, J. J. Hoover, G. R. Warnick, J. J. Albers, J. T. Ogilvie, W. R. Hazzard: Oral contraceptive and postmenopausal estrogen effects on lipoprotein, triglyceride and cholesterol in an adult female population: Relationship to estrogen and progestin potency. J. clin. Endocr. 53 (1981) 1123–1132
484 Kobayashi, T.: Current status of breast echography. In: Progress in Medical Ultrasound, vol. II. Excerpta Medica, Amsterdam 1981 (pp. 123–125)
485 Kopelman, P. G., N. White, T. R. E. Pilkington, S. L. Jeffcoate: The effect of weight loss on sex steroid secretion and binding in massively obese women. Clin. Endocr. 14 (1981) 113–116
486 Korenman, S. G.: The endocrinology of breast cancer. Cancer 46 (1980) 874–878
487 Korenman, S. G., B. M. Sherman, J. C. Korenman: Reproductive hormone function: the perimenopausal period and beyond. Clin. Endocr. 7 (1978) 625–643
488 Korting, G. W.: The skin in old age and its clinical aspects. In Vogel, H. G.: Connective Tissue and Ageing. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973 (pp. 236–240)
489 Krauer, F.: Surgery in postmenopausal women. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 139–150)
490 Kress, D., E. Thanner: Behandlung der Mastopathie. Med. Klin. 76 (1981) 566–567
491 Kronenberg, F., R. E. Carraway: Changes in neurotensin-like immunoreactivity during menopausal hot flashes. J. clin. Endocr. 60 (1985) 1081–1086
492 Kronenberg, F., L. J. Cote, D. M. Linkie, I. Dyrenfurth, J. A. Downey: Menopausal hot flashes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. Maturitas 6 (1984) 31–43
493 Krotkiewsky, M., P. Björntorp, L. Sjöström, U. Smith: Impact of obesity on metabolism in men and women: Importance of regional adipose tissue distribution. J. clin. Invest. 72 (1983) 1150–1162
494 Kubista, E., G. Müller, J. Spona: Die konservati-

ve Therapie der Mastopathie. Zbl. Gynäk. 105 (1983) 1153–1162

495 Kuhl, H.: Hormonbehandlung klimakterischer Beschwerden. Dtsch. med. Wschr. 111 (1986) 759–760

496 Kupperman, H. S., B. B. Wetchler, M. H. G. Blatt: Contemporary therapy of the menopausal syndrome. J. Amer. med. Ass. 171 (1959) 1627–1637

497 Kurz, K. H., E. Tadesse, A. A. Haspels: In vivo measurements of uterine cavities in 795 women of fertile age. Contraception 29 (1984) 495–510

498 Kuttenn, F., R. Sitruk-Ware, N. Sterkers, P. M. Martin, P. Mauvais-Jarvis: Progesterone insufficiency in benign breast disease. In Bardin, C. W., E. Milgröm, P. Mauvais-Jarvis: Progesterone and Progestins. Raven, New York 1983 (pp. 321–337)

499 Kwa, E. G., E. Engelsmann, M. De Jong-Bakker, F. J. Cleton: Plasma prolactin in human breast cancer. Lancet 1974/I, 433–435

500 Lafaye, C., B. Aubert: Action de la progesterone local dans la mastopathie benigne. J. Gynec. Obstet. et Biol. Reprod. 7 (1978) 1123–1139

501 Lagrelius, A., C. Carlström, N.-O. Lunell: Treatment with oral estrone sulphate in the female climacteric. Acta obstet. gynec. scand. 60 (1981) 33–38

502 Lamke, B., E. Björkholm: Postmenopausal bone mineral loss after treatment for malignant gynaecologic tumours. Acta radiol. Oncol. 20 (1981) 109–111

503 Landowne, M., M. Brandfonbrenner, N. W. Shock: The relation of age to certain measures of performance of the heart and the circulation. Circulation 12 (1955) 567–576

504 Lane, G., N. C. Siddle, T. A. Ryder, J. Pryse-Davies, R. J. B. King, M. I. Whitehead: Dose-dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. Brit. med. J. 287 (1983) 1241–1245

505 Larsen, B., R. P. Galask: Vaginal microbial flora: practical and theoretic relevance. Obstet. and Gynec. 55 (1980) 100S–113S

506 Larsen, B., C. P. Goplerud, C. R. Petzold, M. J. Ohm-Smith, R. P. Galask: Effect of estrogen treatment on the genital tract flora of postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 60 (1982) 20–24

507 Larsson-Cohn, U., L. Wallentin: Metabolic and hormonal effects of post-menopausal oestrogen replacement treatment. I. Glucose, insulin and human growth hormone levels during oral glucose tolerance tests. Acta endocr. (Kbh.) 86 (1977) 583–596

508 Larsson-Cohn, U., L. Wallentin, G. Zador: Effects of three different combinations of ethynylestradiol and levonorgestrel on plasma lipids and high density lipoproteins. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 88 (1979) 56–60

509 Latham, C. J., J. E. Blundell: Evidence for the effect of tryptophane on the pattern of food consumption in free-feeding and deprived rats. Life Sci. 24 (1979) 1971–1978

510 Laufer, L. R., Y. Erlik, D. R. Meldrum, H. L. Judd: Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 60 (1982) 583–596

511 Laufer, L. R., J. L. de Fazio, J. K. H. Lu, D. R. Meldrum, P. Eggena, M. P. Sambhi, J. M. Hershman, H. L. Judd: Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. Amer. J. Obstet. Gynec. 146 (1983) 533–538

512 Lauffenburger, T., A. J. Olah, M. A. Dambacher, J. Guncaga, C. Lentner, H. G. Haas: Bone remodeling and calcium metabolism: a correlated histomorphometric, calcium kinetic, and biochemical study in patients with osteoporosis and Paget's disease. Metabolism 26 (1977) 589–605

513 Laurell, C. B., G. Rannevik: A comparison of plasma protein changes induced by danazol, pregnancy, and estrogens. J. clin. Endocr. 49 (1979) 719–725

514 Lauritzen, C.: Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektionen von Östradiolvalerianat-Dehydroepiandrosteronönanthat. Therapiewoche 30 (1980) 1736–1742

515 Lauritzen, C.: Vorteile und Risiken der Östrogentherapie in der Perimenopause. Wien. klin. Wschr. 95 (1983) 748–751

516 Lauritzen, C., P. Müller: Pathology and involution of the genitals in the ageing female. In Money, J., H. Musaph: Handbook of Sexology. Excerpta Medica, Amsterdam 1977 (pp. 847–857)

517 Lehrer, S.: Fertility and menopause in blind women. Fertil. and Steril. 36 (1981) 396–398

518 Leiblum, S., G. Bachmann, E. Kemmann, D. Colburn, L. Swartzman: Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. J. Amer. med. Ass. 249 (1983) 2195–2198

519 Leiman, G.: Depo-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent: Its effect on weight and blood pressure. Amer. J. Obstet. Gynec. 114 (1972) 97–102

520 Leis, D., S. Braun: The effect of oral estrogen therapy on serum FSH and LH levels in young women with hyper-gonadotrophic ovarian failure. Arch. Gynäk. 230 (1981) 225–230

521 Lemon, H. M.: Pathophysiologic considerations in the treatment of menopausal patients with oestrogens; the role of oestriol in the prevention of mammary carcinoma. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 233 (1980) 17–27

522 Levy, R. I.: Cholesterol, lipoproteins, apoproteins, and heart disease: present status and future prospects. Clin. Chem. 27 (1981) 653–661

523 Lewis, T. L. T.: The rationale of operative removal of the ovaries at hysterectomy. In Campbell, S.: The Management of the Menopause and

Postmenopausal Years. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 369–376)
524 Libshitz, H. I.: Thermography of the breast: current status and future expectations. J. Amer. med. Ass. 238 (1977) 1953–1956
525 Lieblich, I., E. Cohen, J. R. Ganchrow, E. M. Glass, F. Bergmann: Morphine tolerance in genetically selected rats induced by chronically elevated saccharine intake. Science 221 (1983) 871–873
526 Lightman, S. L., H. S. Jacobs, A. K. Maguire: Down-regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women by a superactive LH-RH analogue: lack of effect on menopausal flushing. Brit. J. Obstet. Gynaec. 89 (1982) 977–980
527 Lim, Y. L., E. R. Lumbers, W. A. W. Walters, R. F. Whelan: Effects of oestrogens on the human circulation. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth 77 (1970) 349–355
528 Lind, T., E. C. Cameron, W. M. Hunter, C. Leon, P. F. Moran, A. Oxley, J. Gerrard, U. C. G. Lind: A prospective, controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women. Brit. J. Obstet. Gynaec. 86, Suppl. 3 (1979) 1–29
529 Lindquist, O.: Influence of the menopause on ischaemic heart disease and its risk factors and on bone mineral content. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 110 (1982) 7–32
530 Lindsay, R., J. M. Aitken, J. B. Anderson, D. M. Hart, E. B. MacDonald, A. C. Clarke: Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. Lancet 1979/I, 1038–1041
531 Lindsay, R., D. M. Hart: Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. Maturitas 1 (1978) 21–25
532 Lindsay, R., D. M. Hart, D. M. Clark: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. Obstet. and Gynec. 63 (1984) 759–763
533 Lindsay, R., D. M. Hart, C. Forrest: Effect of a natural and artificial menopause on serum, urinary and erythrocyte magnesium. Clin. Sci. 58 (1980) 255–257
534 Lindsay, R., D. M. Hart, C. Forrest, C. Baird: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. Lancet 1980/II, 1151–1153
535 Lindsay, R., D. M. Hart, A. McLean, A. C. Clarke, A. Kraszewski, J. Garwood: Bone response to termination of oestrogen treatment. Lancet 1978/I, 1325–1327
536 Lindsay, R., D. M. Hart, A. McLean, J. Garwood, A. C. Clarke, A. Kraszewski: Bone loss during oestriol therapy in postmenopausal women. Maturitas 1 (1979) 279–285
537 Lindsay, R., D. M. Hart, D. Purdie, M. M. Ferguson, A. S. Clark, A. Kraszewski: Comparative effects of oestrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women. Clin. Sci. 54 (1978) 193–195
538 Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. J. Amer. med. Ass. 251 (1984) 365–374
539 Little, M., P. Szendro, C. Teran, A. Hughes, P. W. Jungblut: Biosynthesis and transformation of microsomal and cytosol estradiol receptors. J. Steroid Biochem. 6 (1975) 493–500
540 Llorens, C., M. P. Martres, M. Bandry, J. C. Schwartz: Hypersensitivity to noradrenaline in cortex after chronic morphine: relevance to tolerance and dependence. Nature (Lond.) 274 (1978) 603–605
541 Lobo, R. A., P. Brenner, D. R. Mishell: Metabolic parameters and steroid levels in postmenopausal women receiving lower doses of natural estrogen replacement. Obstet. and Gynec. 62 (1983) 94–98
542 Lobo, R. A., C. M. March, U. Goebelsmann, R. M. Krauss, D. R. Mishell: Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy: Effect upon serum estrone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, corticosteroid binding globulin-binding capacity, testosterone-estradiol binding globulin-binding capacity, lipids, and hot flashes. Amer. J. Obstet. Gynec. 138 (1980) 714–719
543 Lobo, R. A., C. M. March, U. Goebelsmann, D. R. Mishell: The modulating role of obesity and 17β-estradiol (E_2) on bound and unbound E_2 and adrenal androgens in oophorectomized women. J. clin. Endocr. 54 (1982) 320–324
544 Lobo, R. A., W. McCormick, F. Singer, S. Roy: Depo-Medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 63 (1984) 1–5
545 Longcope, C., R. Hunter, C. Franz: Steroid secretion by the postmenopausal ovary. Amer. J. Obstet. Gynec. 138 (1980) 564–568
546 Longcope, C., W. Jaffee, G. Griffing: Metabolic clearance rates of androgens and oestrogens in ageing women. Maturitas 2 (1980) 283–290
547 Longcope, C., H.J. Pratt, S. H. Schneider, S. E. Fineberg: Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. J. clin. Endocr. 46 (1978) 146–152
548 Lönnroth, P., U. Smith: Aging enhances the insulin resistance in obesity through both receptor and postreceptor alterations. J. clin. Endocr. 62 (1986) 433–437
549 Lozman, H., A. L. Barlow, D. G. Levitt: Piperazine estrone sulfate and conjugated estrogens equine in the treatment of the menopausal syndrome. Sth. med. J. (Bgham, Ala.) 64 (1971) 1143–1149

550 Lucisano, A., M. G. Acampora, M. Russo, E. Maniccia, A. Montemurro, S. Dell'Acqua: Ovarian and peripheral plasma levels of progestogens, androgens and oestrogens in postmenopausal women. Maturitas 6 (1984) 45–53
551 Lucky, A. W., S. P. Marynick, R. W. Rebar, G. B. Cutler, M. Glen, R. E. Johnsonbaugh, D. L. Loriaux: Replacement oral ethinylestradiol therapy for gonadal dysgenesis: growth and adrenal androgen studies. Acta endocr. (Kbh.) 91 (1979) 519–528
552 Luhby, A. L., P. Davis, M. Murphy, M. Gordon, M. Brin, H. Spiegel: Pyridoxine and oral contraceptives. Lancet 1970/II, 1083
553 Luine, V. N., J. C. Rhodes: Gonadal hormone regulation of MAO and other enzymes in hypothalamic areas. Neuroendocrinology 36 (1983) 235–241
554 Luisi, M., F. Franchi, P. M. Kicovic: A group-comparative study of effects of Ovestin cream versus Premarin cream in post-menopausal women with vaginal atrophy. Maturitas 2 (1980) 311–319
555 Lund, B. J., O. H. Sorensen, B. I. Lund, E. Agner: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D in normal subjects and in patients with postmenopausal osteopenia. Influence of age, renal function and oestrogen therapy. Horm. metabol. Res. 14 (1982) 271–274
556 Luotola, H., T. Pyörälä, P. Lähteenmäki, J. Toivanen: Haemodynamic and hormonal effects of short-term oestradiol treatment in postmenopausal women. Maturitas 1 (1979) 287–294
557 Lutjen, P.J., J. K. Findlay, A. O. Trounson, J. F. Leeton, L. K. Chan: Effect on plasma gonadotropins of cyclic steroid replacement in women with premature ovarian failure. J. clin. Endocr. 62 (1986) 419–423
558 Lutz, J., H. M. Linkswiler: Calcium metabolism in postmenopausal and osteoporotic women consuming two levels of dietary protein. Amer. J. clin. Nutr. 34 (1981) 2178–2186
559 MacCorquodale, D. W., S. A. Thayer, E. A. Doisy: Crystalline ovarian follicular hormone. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 32 (1935) 1182
560 MacDonald, P. C., C. D. Edman, D. L. Hemsell, J. C. Porter, P. K. Siiteri: Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. Amer. J. Obstet. Gynec. 130 (1978) 448–455
561 MacDonald, P. C., J. M. Grodin, P.K. Siiteri: The utilization of plasma androstenedione for estrone production in women. In: Progress in Endocrinology. Proc. Third Int. Congr. Endocrinology, Int. Congr. Ser. 184. Excerpta Medica, Amsterdam 1969 (pp. 770–776)
562 MacMahon, B., P. Cole, J. Brown: Etiology of human breast cancer: a review. J. nat. Cancer Inst. 50 (1973) 21–42
563 MacMahon, B., D. Trichopoulos, P. Cole, J. Brown: Cigarette smoking and urinary estrogens. New Engl. J. Med. 307 (1982) 1062–1065
564 Magos, A. L., M. Brincat, T. O'Dowd, P. J. Wardle, P. Schlesinger, J. W. W. Studd: Endometrial and menstrual response to subcutaneous oestradiol and testosterone implants and continuous oral progestogen therapy in post-menopausal women. Maturitas 7 (1985) 297–302
565 Magos, A. L., M. Brincat, J. W. W. Studd, P. Wardle, P. Schlesinger, T. O'Dowd: Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 65 (1985) 496–499
566 Mahajan, D. K., R. B. Billiar, M. Jassani, A. B. Little: Ethinyl estradiol administration and plasma steroid concentrations in ovariectomized women. Amer. J. Obstet. Gynec. 130 (1978) 398–402
567 Mahesh, V. B.: Gonadotrophins in the menopause. In van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause Research. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 11–18)
568 Malarky, W. B., L. L. Schroeder, V. C. Stevens, A. G. James, R. R. Lanese: Disordered nocturnal prolactin regulation in women with breast cancer. Cancer Res. 37 (1977) 4650–4654
569 Mammen, E. F.: Oral contraception and blood coagulation. A critical review. Amer. J. Obstet. Gynec. 142 (1982) 781–790
570 Mango, D., P. Scirpa, F. Battaglia, E. Bini: Plasma androstenedione and oestrone levels in the climacteric syndrome. Maturitas 5 (1984) 245–250
571 Mandel, F. P., B.J. Davidson, Y. Erlik, H. L. Judd, D. R. Meldrum: Effects of progestins on bone metabolism in postmenopausal women. J. reprod. Med. 27, Suppl. (1982) 511–514
572 Mandel, F. P., F. L. Geola, J. K. H. Lu, P. Eggena, M. P. Sambhi, J. M. Hershman, H. L. Judd: Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 59 (1982) 673–679
573 Mandel, F. P., F. L. Geola, D. R. Meldrum, J. H. K. Lu, P. Eggena, M. P. Sambhi, J. M. Hershman, H. L. Judd: Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 57 (1983) 133–139
574 Mansel, R. E., J. R. Wisbey, L. E. Hughes: Controlled trial of the antigonadotropin Danazol in painful nodular benign breast disease. Lancet 1983/I, 928–930
575 Marchant, D.J.: The breast. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 182–198)
576 Marcus, C. C.: Ovarian cortical stromal hyperplasia and carcinoma of the endometrium. Obstet. and Gynec. 21 (1963) 175–186

577 Markaverich, B. M., R. R. Roberts, M. Alejandro, J. H. Clark: The effect of low dose continuous exposure to estradiol on the estrogen receptor (Type I) and nuclear Type II sites. Endocrinology 114 (1984) 814–820
578 Markaverich, B. M., S. Upchurch, J. H. Clark: Progesterone and dexamethasone antagonism of uterine growth: a role for a second nuclear binding site for estradiol in estrogen action. J. Steroid Biochem. 14 (1981) 125–132
579 Marsh, A. G., T. V. Sanchez, O. Midkelsen, J. Keiser, G. Mayor: Cortical bone density of adult lacto-ovo-vegetarian and omnivorous women. J. Amer. diet. Ass. 76 (1980) 148–151
580 Marshall, F. H. A., W. A. Jolly: Contribution to the physiology of mammalian reproduction. Part II. The ovary as an organ of internal secretion. Phil. Trans. B 198 (1906) 99
581 Marshall, R. W., R. M. Francis, A. Hodgkinson: Plasma total and ionised calcium, albumin and globulin concentrations in pre- and post-menopausal women and the effects of oestrogen administration. Clin. chim. Acta 122 (1982) 283–287
582 Martin, B., S. Robinson, D. Wiegman: Effect of warm-up on metabolic responses to strenuous exercise. Med. Sci. Sports 7 (1975) 146–149
583 Martin, P., S. S. C. Yen, A. M. Burnier, H. Hermann: Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams. J. Amer. med. Ass. 242 (1979) 2699–2700
584 Martucci, C., J. Fishman: Uterine estrogen receptor binding of catecholestrogens and of estetrol. Steroids 27 (1976) 325–333
585 März, W., W. Gross, G. Gahn, G. Romberg, H.-D. Taubert, H. Kuhl: A randomized crossover comparison of two low-dose contraceptives: Effects on serum lipids and lipoproteins. Amer. J. Obstet. Gynec. 153 (1985) 287–293
586 Mashchak, C. A., R. A. Lobo, R. Dozono-Takano, P. Eggena, R. M. Nakamura, P. F. Brenner, D. R. Mishell: Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. Amer. J. Obstet. Gynec. 144 (1982) 511–518
587 Mason, M., I. Schirch: Inhibition of B_6-enzymes by free and conjugated estrogens. Fed. Proc. 20 (1961) 200
588 Master, A. M., L. I. Dublin, H. H. Marks: The normal blood pressure range and its clinical implications. J. Amer. med. Ass. 143 (1950) 1464–1470
589 Masters, W. H., V. E. Johnson: Human Sexual Response. Little, Brown, Boston 1966
590 Matkovic, V., K. Kostial, I. Simonovic, R. Buzina, A. Bordarec, B. E. C. Nordin: Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Amer. J. clin. Nutr. 32 (1979) 540–549
591 Mattson, L.-A., G. Cullberg: Vaginal absorption of two estriol preparations. Acta obstet. gynec. scand. 62 (1983) 393–396
592 Mattson, L.-A., G. Cullberg: A clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppository in postmenopausal women. Acta obstet. gynec. scand. 62 (1983) 397–401
593 Mattson, L.-A., G. Cullberg, G. Samsioe: Evaluation of a continuous oestrogen-progestogen regimen for climacteric complaints. Maturitas 4 (1982) 95–102
594 Mattson, L.-A., G. Cullberg, G. Samsioe: Influence of esterified estrogens and medroxyprogesterone on lipid metabolism and sex steroids. A study in oophorectomized women. Horm. metabol. Res. 14 (1982) 602–606
595 Mattson, L.-A., G. Cullberg, P. Tangkeo, G. Zador, G. Samsioe: Administration of dehydroepiandrosterone enanthate to oophorectomized women – effects on sex hormones and lipid metabolism. Maturitas 2 (1980) 301–309
596 Maurer, C., H. B. von Seebach, G. Loskant: Uterine Blutung im Senium und Langzeitanwendung östrogenhaltigen Haarwassers. Dtsch. med. Wschr. 108 (1983) 1097–1099
597 Mazess, R. B., W. Mather: Bone mineral content of North Alaskan Eskimos. Amer. J. clin. Nutr. 27 (1974) 916–925
598 McDonald, W. J., E. L. Cohen, C. P. Lucas, J. W. Conn: Renin-renin substrate kinetic constants in the plasma of normal and estrogen-treated humans. J. clin. Endocr. 45 (1977) 1297–1304
599 McEwen, B. S., A. Biegon, P. G. Davis, L. C. Krey, V. N. Luine, M. Y. McGinnis, C. M. Paden, B. Parsons, T. C. Rainbow: Steroid hormones: humoral signals which alter brain cell properties and functions. Rec. Progr. Hormone Res. 38 (1982) 41–83
600 McGeer, E., P. McGeer: Neurotransmitter metabolism in the aging brain. In Terry, R. D., S. Gershon: Neurobiology of Aging, vol. III. Raven, New York 1976 p. 389
601 McGuire, W. L., O. H. Pearson, A. Segaloff: Predicting hormone responsiveness in human breast cancer. In McGuire, W. L., P. Carbone, E. D. Vollmer: Estrogen Receptors in Human Breast Cancer. Raven, New York 1975 (pp. 17–30)
602 McNair, P., C. Christiansen, I. Transböl: Effect of menopause and estrogen substitutional therapy on magnesium metabolism. Min. Electrolyte Metab. 10 (1984) 84–97
603 McPherson, K., M. J. R. Healy, F. V. Flynn, K. A. J. Piper, P. Garcia-Webb: The effect of age, sex and other factors on blood chemistry in health. Clin. chim. Acta 84 (1978) 373–397
604 Meade, T. W., G. Greenberg, S. G. Thompson: Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30 μg oestrogen preparations. Brit. med. J. 280 (1980) 1157–1161
605 Meade, T. W., J. D. Imeson, A. P. Haines, Y. Sterling, S. G. Thompson: Menopausal status and haemostatic variables. Lancet 1983/I, 22–24
606 Meema, H. E., S. Meema: Prevention and postmenopausal osteoporosis by hormone treatment

of the menopause. Canad. med. Ass. J. 99 (1968) 248–251

607 Meema, S., M. L. Bunker, H. E. Meema: Preventive effect of estrogen on postmenopausal bone loss. Arch. intern. Med. 135 (1975) 1436–1440

608 Meema, S., H. E. Meema: Menopausal bone loss and estrogen replacement. Israel J. med. Sci. 12 (1976) 601–604

609 Meisels, A.: Computed cytohormonal findings in 3307 healthy women. Acta cytol. (Philad.) 9 (1965) 328–333

610 Meisels, A.: The menopause: a cytohormonal study. Acta cytol. (Philad.) 10 (1966) 49–55

611 Meldrum, D. R., B. J. Davidson, I. V. Tataryn, H. L. Judd: Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 57 (1981) 624–628

612 Meldrum, D. R., J. D. DeFazio, Y. Erlik, J. K. H. Lu, A. F. Wolfsen, H. E. Carlson, J. M. Hershman, H. L. Judd: Pituitary hormones during the menopausal hot flash. Obstet. and Gynec. 64 (1984) 752–756

613 Meldrum, D. R., Y. Erlik, J. K. H. Lu, H.L. Judd: Objectively recorded hot flashes in patients with pituitary insufficiency. J. clin. Endocr. 52 (1981) 684–687

614 Melsen, F., L. Mosekilde: The role of bone biopsy in the diagnosis of metabolic bone disease. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 571–602

615 Melis, G. B., G. Guarneri, A. M. Paoletti, F. D. Petaschi, G. Ricci, F. Strigini, M. Seli, A. Ruju, P. Fioretti: Clinical significance of hormonal evaluation in peripheral blood and breast cyst fluid of women with benign breast disease. In Angeli, A., H. L. Bradlow, L. Dogliotti: Endocrinology of Cystic Breast Disease. Raven, New York 1983 (pp. 201-212)

616 Melis, G. B., A. M. Paoletti, M. Gambacciani, A. Cagnacci, F. Fruzzitti, V. Mais: Pharmacological manipulation of dopaminergic system in the control of post-menopausal hot flushes. Maturitas 6 (1984) 150

617 Melis, G. B., A. M. Paoletti, M. Gambacciani, V. Mais, P. Fioretti: Evidence that estrogens inhibit LH secretion through opiods in postmenopausal women using naloxone. Neuroendocrinology 39 (1984) 60–63

618 Metcalf, M. G.: Incidence of ovulatory cycles in women approaching the menopause. J. biosoc. Sci. 11 (1979) 39–48

619 Metcalf, M. G., R. A. Donald, J. H. Livesey: Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. Clin. Endocr. 14 (1981) 245–255

620 Metcalf, M. G., R. A. Donald, J. H. Livesey: Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. Clin. Endocr. 17 (1982) 489–494

621 Metropolitan Life Insurance Company: 1983 Metropolitan height and weight tables. Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 64 (1983) 2

622 Milhaud, G., M. Benezech-Lefevre, M. S. Moukhtar: Deficiency of calcitonin in age-related osteoporoses. Biomedicine 29 (1978) 272–276

623 Milhaud, G., J. N. Talbot, G. Coutris: Calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. Evaluation of efficacy by principal components analysis. Biomedicine 23 (1975) 223–232

624 Miller, A. E., G. D. Riegle: Serum progesterone during pregnancy and pseudopregnancy and gestation length in the aging rat. Biol. Reprod. 22 (1980) 751–758

625 Miller, A. E., G. D. Riegle: Temporal changes in serum progesterone in aging female rats. Endocrinology 106 (1980) 1579–1583

626 Miller, M. A., A. Mullick, G. L. Greene, B. S. Katzenellenbogen: Characterization of the subunit nature of nuclear estrogen receptors by chemical cross-linking and dense amino acid labeling. Endocrinology 117 (1985) 515–522

627 Miller, W. R., A. P. M. Forrest: Oestradiol synthesis by a human breast carcinoma. Lancet 1974/II, 866–869

628 Miller, W. R., A. P. M. Forrest: Androgen conjugates in human breast secretions and cyst fluid. In Angeli, A., H. L. Bradlow, L. Dogliotti: Endocrinology of Cystic Breast Disease. Raven, New York 1983 (pp. 77–84)

629 Minaker, K. L., J. W. Rowe, R. Tonino, J. A. Pallotta: Influence of age on clearance of insulin in man. Diabetes 31 (1982) 851–855

630 Minton, S. D., J. J. Steichen, R. C. Tsang: Bone mineral content in term and preterm appropriate-for-gestational-age infants. J. Pediat. 95 (1979) 1037–1042

631 Moll, G. W., R. L. Rosenfield, J. H. Helke: Estradiol-testosterone binding interactions and free plasma estradiol under physiologic conditions. J. clin. Endocr. 52 (1981) 868–874

632 Monroe, S. E., R. B. Jaffe, A. R. Midgley: Regulation of human gonadotropins. XIII. Changes in serum gonadotropins in menstruating women in response to oophorectomy. J. clin. Endocr. 34 (1972) 420–422

633 Moore, B.: Climacteric symptoms in an African community. Maturitas 3 (1981) 25–29

634 Moore, B., M. E. L. Paterson, D. W. Sturdee, T. P. Whitehead: The effect of menopausal status and sequential mestranol and norethisterone on serum biochemical profiles. Brit. J. Obstet. Gynaec. 88 (1981) 853–858

635 Morimoto, S., M. Tsuji, Y. Okada, T. Onishi, Y. Kumahara: The effect of oestrogens on human calcitonin secretion after calcium infusion in elderly female subjects. Clin. Endocr. 13 (1980) 135–143

636 Morrison, J. C., D. C. Martin, R. A. Blair, G. D. Anderson, B. W. Kincheloe, G. W. Bates, J. W. Hendrix, M. E. Rivlin, E. K. Forman, M. G. Propst, R. Needham: The use of medroxyprogesterone acetate for relief of climacteric symptoms. Amer. J. Obstet. Gynec. 138 (1980) 99–104

637 Morse, A. R., J. D. Hutton, H. S. Jacobs, M. A. F. Murray, V. H. T. James: Relation between the karyopyknotic index and plasma estrogen concentrations after the menopause. Brit. J. Obstet. Gynaec. 86 (1979) 981–983
638 Mulley, G., J. R. A. Mitchell, R. B. Tattersall: Hot flushes after hypophysectomy. Brit. med. J. 1977/II, 1062
639 Munaro, N. I.: The effect of ovarian steroids on hypothalamic norepinephrine neuronal activity. Acta endocr. (Kbh.) 86 (1977) 235–242
640 Nachtigall, L. E., R. H. Nachtigall, R. D. Nachtigall, E. M. Beckman: Estrogen replacement therapy. I. 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. Obstet. and Gynec. 53 (1979) 277–281
641 Nachtigall, L. E., R. H. Nachtigall, R. D. Nachtigall, E. M. Beckman: Estrogen replacement therapy. II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet. and Gynec. 54 (1979) 74–79
642 Nagasara, H., H. Vorherr: Rat mammary ribonucleic acid synthesis during the estrous cycle, pregnancy, and lactation in relation to mammary tumorigenesis. Amer. J. Obstet. Gynec. 127 (1977) 590–593
643 Nasr, H.: Endocrine disorders in the elderly. Med. Clin. N. Amer. 67 (1983) 481–495
644 Naupal, V. S.: The Loss of El Dorado. Vintage Books, New York 1984
645 Nelson, W., C. Bingham, E. Haus, D. J. Lakatua, T. Kawasaki, F. Halberg: Rhythm-adjusted age effects in a concomitant study of twelve hormones in blood plasma of women. J. Geront. 35 (1980) 512–519
646 Nencioni, T., A. Miragoli, M. G. Bertaglia, J. Parini: Plasma FSH, LH und prolactin levels in postmenopausal women undergoing cyclofenil treatment. Acta obstet. gynec. scand. 61 (1982) 487–490
647 Neugarten, B. L., R. J. Krainer: Menopausal symptoms in women of various ages. Psychosom. Med. 27 (1965) 266–273
648 Neuhaus, K.: Präoperative Abklärung und Behandlung gynäkologischer Patientinnen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 37 (1977) 367–372
649 Neumann, F.: The physiological action of progesterone and the pharmacological effects of progestogens – a short review. Postgrad. med. J. 54, Suppl. 2 (1978) 11–24
650 Nilsson, B. E., N. E. Westlin: Bone density in athletes. Clin. Orthop. 77 (1971) 179
651 Nimrod, A., K. J. Ryan: Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue. J. clin. Endocr. 40 (1975) 367–372
652 Nisker, J. A., G. L. Hammond, B. J. Davidson, A. M. Frumar, N. K. Takaki, H. L. Judd, P. K. Siiteri: Serum sex hormone binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec. 138 (1980) 637–642
653 Nisker, J. A., G. L. Hammond, P. K. Siiteri: More on fatness and reproduction. New Engl. J. Med. 303 (1980) 1124
654 Nisker, J. A., P. K. Siiteri: Estrogen and breast cancer. Clin. Obstet. Gynec. 24 (1981) 301–322
655 Noel, C. T., M. J. Reed, H. S. Jacobs, V. H. T. James: The plasma concentration of oestrone sulphate in postmenopausal women: lack of diurnal variation, effect of ovariectomy, age and weight. J. Steroid Biochem. 14 (1981) 1101–1105
656 Nordin, B. E. C., R. G. Crilly, D. H. Marshall, S. A. Barkworth: Oestrogens, the menopause and the adrenopause. J. Endocr. 89 (1981) 131P–143P
657 Nordin, B. E. C., A. Horsman, R. G. Crilly, R. G. Marshall, M. Simpson: Treatment of spinal osteoporosis in postmenopausal women. Brit. med. J. 280 (1980) 451–454
658 Nordin, B. E. C., M. M. Jones, R. G. Crilly, D. H. Marshall, R. Brooke: A placebo-controlled trial of ethinyl oestradiol and norethisterone in climacteric women. Maturitas 2 (1980) 247–251
659 Nordin, B. E. C., A. Robertson, R. F. Seamark, A. Bridges, J. C. Philcox, A. G. Need, M. Horowitz, H. A. Morris, S. Deam: The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone, and vertebral mineral density in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 60 (1985) 651–657
660 Nordin, B. E. C., R. Speed, J. Aaron, R. G. Crilly: Bone formation as the determinants of trabecular bone volume in postmenopausal osteoporosis. Lancet 1981/II, 277–279
661 Notelovitz, M.: Gynecologic problems of menopausal women. Part 3: Changes in extragenital tissues and sexuality. Geriatrics 33 (1978) 51–58
662 Notelovitz, M.: Carbohydrate metabolism in relation to hormonal replacement therapy. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 51–56
663 Notelovitz, M., J. C. Gudat, M. D. Ware, M. C. Dougherty: Oestrogen-progestin therapy and the lipid balance of postmenopausal women. Maturitas 4 (1982) 301–308
664 Notelovitz, M., J. C. Gudat, M. D. Ware, M. C. Dougherty: Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to oestrogen therapy. Brit. J. Obstet. Gynaec. 90 (1983) 171–177
665 Notelovitz, M., C. S. Kitchens, V. Rappaport, L. Coone, M. Dougherty: Menopausal status associated with increased inhibition of blood coagulation. Amer. J. Obstet. Gynec. 141 (1981) 149–152
666 Notelovitz, M., M. D. Ware: Aufrecht bis ins hohe Alter. Goldmann, München 1984
667 Notelovitz, M., M. D. Ware, W. C. Buhi, M. C. Dougherty: Prolactin: effects of age, menopausal status, and exogenous hormones. Amer. J. Obstet. Gynec. 143 (1982) 225–227

668 Nuti, R., A. Vattimo: Synthetisches human Calcitonin bei Osteodystrophia deformans (Paget) und Osteoporose. Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 149–152

669 Nyholm, H., R. Plesner: Serum testosterone, FSH, LH and urinary excretion of estrogens and corticoids during treatment with an injectable, longacting estrogen-DHEA preparation. Acta obstet. gynec. scand. 58 (1979) 385–388

670 Odlind, V., K. Elamsson, D. E. Englund, A. Victor, E. D. B. Johansson: Effects of oestradiol on sex hormone binding globulin. Acta endocr. (Kbh.) 101 (1982) 248–253

671 O'Herlihy, C., R. J. Pepperell, J. H. Evans: The significance of FSH elevation in young women with disorders of ovulation. Brit. med. J. 281 (1980) 1447–1450

672 Ohgo, S., Y. Kato, K. Chihara, H. Imura: Plasma prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with breast cancer. Cancer 37 (1976) 1412–1416

673 Ojeda, S. R., S. M. McCann: Evidence for participation of a catecholamine mechanism in the post-castration rise in plasma gonadotropins. Neuroendocrinology 12 (1973) 295–315

674 Opri, F., H. Kirchner, K. Mayfeld: Die Bedeutung des carcinoembryonalen Antigens (CEA) bei den verschiedenen Formen der Mastopathie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) 51–54

675 Orentreich, N., J. L. Brind, R. L. Rizer, J. H. Vogelman: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J. clin. Endocr. 59 (1984) 551–555

676 Oriowo, M. A., B.-M. Landgren, B. Stenström, E. Diczfalusy: A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. Contraception 21 (1980) 415–424

677 Osborne, N. G., R. C. Wright, L. Grubin: Genital bacteriology: a comparative study of premenopausal women with postmenopausal women. Amer. J. Obstet. Gynec. 135 (1979) 195–197

678 Pack, B. A., S. C. Brooks: Cyclic activity of estrogen sulfotransferase in the gilt uterus. Endocrinology 95 (1974) 1680–1690

679 Pack, B. A., R. Tovar, E. Booth, S. C. Brooks: The cyclic relationship of estrogen sulfurylation to the nuclear receptor level in human endometrial curettings. J. clin. Endocr. 48 (1979) 420–424

680 Padwick, M. L., J. Endacott, M. I. Whitehead: Efficacy, acceptability, and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. Amer. J. Obstet. Gynec. 152 (1985) 1085–1091

681 Paganini-Hill, A., R. K. Ross, V. R. Gerkins, B. E. Henderson, M. Arthur, T. M. Mack: Menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann. intern. Med. 95 (1981) 28–31

682 Pallas, K. G., G. J. Holzwarth, M. P. Stern, C. P. Lucas: The effect of conjugated estrogens on the renin-angiotensin system. J. clin. Endocr. 44 (1977) 1061–1068

683 Pan, C. C., C. A. Woolever, B. R. Bhavnani: Transport of equine estrogens: binding of conjugated and unconjugated equine estrogens with human serum proteins. J. clin. Endocr. 61 (1985) 499–507

684 Parker, C. R., J. C. Porter: Luteinizing hormone-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamus of women: effects of age and reproductive status. J. clin. Endocr. 58 (1984) 488–491

685 Parrish, H. M., C. A. Carr, D. G. Hall, T. M. King: Time interval from castration in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis. Amer. J. Obstet. Gynec. 99 (1967) 155–162

686 Parsons, C. L., J. D. Schmidt: Control of recurrent lower urinary tract infection in the postmenopausal woman. J. Urol. (Baltimore), 128 (1982) 1224–1226

687 Paterson, M. E. L.: A randomized double-blind, cross-over study into the effect of sequential mestranol and norethisterone on climacteric symptoms and biochemical parameters. Maturitas 4 (1982) 83–94

688 Paterson, M. E. L.: A randomized, double-blind, cross-over trial into the effect of norethisterone on climacteric symptoms and biochemical profiles. Brit. J. Obstet. Gynaec. 89 (1982) 464–472

689 Paterson, M. E. L., J. Allen, J. A. Jordan: Effects of the climacteric and sequential mestranol and norethisterone on the cervix and genital tract. Brit. J. Obstet. Gynaec. 89 (1982) 657–664

690 Paterson, M. E. L., D. W. Sturdee, B. Moore, T. P. Whitehead: The effect of menopausal status and sequential mestranol and norethisterone on serum cholesterol, triglyceride and electrophoretic lipoprotein patterns. Brit. J. Obstet. Gynaec. 86 (1979) 810–815

691 Paterson, M. E. L., T. Wade-Evans, D. W. Sturdee, M. H. Thom, J. W. W. Studd: Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. Brit. med. J. 1980/I, 822–824

692 Pavelka, R., W. H. Schneider: Klinische Erfahrungen mit der Danazoltherapie bei Endometriose und Mastopathie. Wien. klin. Wschr. 93 (1981) 595–599

693 Payne, D. W., J. A. Katzenellenbogen: Differential effects of estrogens in tissues: a comparison of estrogen receptor in rabbit uterus and vagina. Endocrinology 106 (1980) 1345–1352

694 Pearson, O. H., C. D. West, V. P. Hollander, N. E. Neves: Valuation of endocrine therapy for advanced breast cancer. J. Amer. med. Ass. 154 (1954) 234–239

695 Pellikka, P. A., W. P. Sullivan, C. B. Coulam, D. O. Toft: Comparison of estrogen receptors in human premenopausal and postmenopausal

uteri using isoelectric focusing. Obstet. and Gynec. 62 (1983) 430–434
696 Perel, E., D. Danilescu, S. Kindler, L. Kharlip, D. W. Killinger: The formation of 5α-reduced androgens in stromal cells from human breast adipose tissue. J. clin. Endocr. 62 (1986) 314–318
697 Perel, E., D. W. Killinger: The interconversion and aromatization of androgens by human adipose tissue. J. Steroid Biochem. 10 (1979) 623–627
698 Perel, E., D. Wilkins, D. W. Killinger: The conversion of androstenedione to estrone, estradiol and testosterone in breast tissue. J. Steroid Biochem. 13 (1980) 89–94
699 Pérez-Palacios, G., M. A. Fernandez-Aparicio, M. Medina, J. Zacarias-Villareal, A. Ulloa-Aguirre: On the mechanism of action of progestins. Acta endocr. (Kbh.) 97 (1981) 320–328
700 Persky, H., L. Dreisbach, W. Miller, C. P. O'Brien, M. A. Khan, H. I. Lief, N. Charney, D. Strauss: The relation of plasma androgen levels to sexual behaviors and attitudes of women. Psychosom. Med. 44 (1982) 305–319
701 Peters, F., M. Breckwoldt: Neue Therapieaspekte bei Mastitis. In Pfeiffer, E. E.: 8. Rothenburger Gespräch. Schattauer, Stuttgart 1981 (S. 77–86)
702 Petitti, D. B., J. Wingerd, F. Pellegrin, S. Ramcharan: Risk of vascular disease in women: Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. J. Amer. med. Ass. 242 (1979) 1150–1154
703 Pfeffer, R. J., G. H. Whipple, T. T. Kurosaki, J. Chapman: Coronary risk and estrogen use in postmenopausal women. Amer. J. Epidem. 107 (1978) 487–497
704 Pfeiffer, E.: Sex in old age. J. ment. Hlth 4 (1970) 34–42
705 Pfeiffer, E., A. Verwoerdt, H. S. Wang: The history of sexual behaviour in a biologically advantaged group of aged individuals. J. Geront. 24 (1960) 193–198
706 Pherson, J. J., W.L. Jaffee, J. L. Vaitukaitis: Effect of dopamine on gonadotropin-releasing hormone-induced gonadotropin secretion in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 56 (1983) 889–892
707 Pinchon, M. F., E. Milgrom: Characterization and assay of progesterone receptor in human mammary carcinoma. Cancer Res. 37 (1977) 464–471
708 Pitkin, R. M., W. A. Reynolds, G. A. Williams, G. K. Hargis: Calcium-regulating hormones during the menstrual cycle. J. clin. Endocr. 47 (1978) 626–632
709 Place, V. A., M. Powers, P. E. Darley, L. Schenkel, W. R. Good: A double-blind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of postmenopausal symptoms. Amer. J. Obstet. Gynec. 152 (1985) 1092–1099
710 Plymate, S. R., D. E. Moore, C. Y. Cheng, C. W. Bardin, M. B. Southworth, M. J. Levinski: Sex hormone-binding globulin changes during the menstrual cycle. J. clin. Endocr. 61 (1985) 993–996
711 Poller, L., J. M. Thomson, J. Coope: Conjugated equine oestrogens and blood clotting: a follow-up report. Brit. med. J. 1977/I, 935–936
712 Poortman, J., J. H. H. Thijssen, F. De Waard: Plasma oestrone, oestradiol and androstenedione levels in postmenopausal women: relation to body weight and height. Maturitas 2 (1981) 65–71
713 Powers, M. S., L. Schenkel, P. E. Darley, W. R. Good, J. C. Balestra, V. A. Place: Pharmacokinetics of transdermal dosage forms of 17ß-estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. Amer. J. Obstet. Gynec. 152 (1985) 1099–1106
714 Prechtel: zit. bei Bässler, R.: Die Pathologie der Brustdrüse. Springer, Berlin 1978 (S. 422)
715 Preece, P. E., R. E. Mansel, P. M. Bolton, L. E. Hughes, M. Baum, I. H. Gravelle: Clinical syndromes of mastalgia. Lancet 1976/II, 670–673
716 Prill, H. J., C. Lauritzen: Das Klimakterium. In Schwalm, H., G. Döderlein: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. VIII. Urban & Schwarzenberg, München 1970 (S. 339)
717 Prinz, W.: Die Durchtrennung der Tuben nach ihrer Koagulation gefährdet das Ziel des Eingriffs. Gyne 7 (1986) 7
718 Proudfit, C. M.: Establishment of perimenopausal infertility. J. Amer. med. Ass. 245 (1981) 1263
719 Puck, A., W. Korte, K. A. Hübner: Die Wirkung des Östriols auf Corpus uteri und Vagina der Frau. Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 1864–1866
720 Pugeat, M. M., J. F. Dunn, B. C. Nisula: Transport of steroid hormones: Interaction of 70 drugs with testosterone-binding globulin and corticosteroid binding globulin in human plasma. J. clin. Endocr. 53 (1981) 69–75
721 Punnonen, R., P. Kilkku, P. Kiukko, L. Rauramo: Conservative treatment of urinary incontinence in women with special reference to the use of oestrogens. Maturitas 3 (1981) 309–313
722 Punnonen, R., R. Lammintausta, R. Erkkola, L. Rauramo: Estradiol valerate therapy and the renin-aldosterone system in castrated women. Maturitas 2 (1980) 91–94
723 Punnonen, R., R. Lammintausta, O. Viinamaki: Effect of medroxyprogesterone acetate and d-norgestrel on plasma renin activity, antidiuretic hormone, and urinary aldosterone in postmenopausal women. Hormone Res. 15 (1981) 1–6
724 Punnonen, R., A. Lukola: High-affinity binding of estrone, estradiol and estriol in human cervical myometrium and cervical and vaginal epithelium. J. endocr. Invest. 5 (1982) 203–207
725 Punnonen, R., L. Rauramo: The effect of castration and oral estrogen therapy on serum lipids. In

van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause Research. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 132–138)

726 Punnonen, R., K.-O. Söderström: The effect of oral estriol succinate therapy on the endometrial morphology in postmenopausal women: the significance of fractionation of the dose. Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 14 (1983) 217–224

727 Punnonen, R., S. Vilska, M. Grönroos, L. Rauramo: The vaginal absorption of oestrogens in post-menopausal women. Maturitas 2 (1980) 321–326

728 Punnonen, R., S. Vilska, L. Rauramo: Skinfold thickness and long-term post-menopausal hormone therapy. Maturitas 5 (1984) 259–262

729 Pystynen, P., K. Pyykkö, H. Jokela, A. Niemelä, S. Saarikoski: Effects of 4mg estradiol valerianate on serum lipids in newly oophorectomized women. Maturitas 2 (1980) 95–100

730 Quigley, M. E., S. S. C. Yen: The role of endogenous opiates onLH secretion during the menstrual cycle. J. clin. Endocr. 51 (1980) 179–181

731 Quinn, M. A., H. Ruffe, J. B. Brown, G. Ennis: Circulating gonadotrophins and urinary oestrogens in postmenopausal diabetic women. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec. 21 (1981) 234–236

732 Quirk, J. G., G. D. Wendel: Biologic effects of natural and synthetic estrogens. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 55–75)

733 Raisz, L. G., B. E. Kream: Hormonal control of skeletal growth. Ann. Rev. Physiol. 43 (1981) 225–238

734 Ralston, S. H., I. Fogelman, J. Leggate, D. M. Hart, E. Farrish, C. D. Fletcher, W. McIntosh, D. Barlow: Effect of subdermal oestrogen and oestrogen/testosterone implants on calcium and phosphorus homeostasis after oophorectomy. Maturitas 6 (1984) 341–344

735 Rauramo, L., H. Kopera: Non-genital target tissues of estrogens. In van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause Research. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 32–36)

736 Rauramo, L., R. Punnonen, H.-L. Kaihola, M. Grönroos: Serum oestrone, oestradiol and oestriol concentrations in castrated women during intramuscular oestradiol-valerate and oestradiolbenzoate-oestradiolphenylpropionate therapy. Maturitas 2 (1979) 53–58

737 Ravnikar, V., K. Elkind-Hirsch, I. Schiff, K. J. Ryan, D. Tulchinsky: Vasomotor flushes and the release of peripheral immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in postmenopausal women. Fertil. and Steril. 41 (1984) 881–887

738 Ravnikar, V. A., I. Schiff, Q. R. Regestein: Menopause and sleep. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 161–171)

739 Raynaud, J. P., M. M. Bouton, M. Moguilewsky, T. Ojasoo, D. Philibert, G. Beck, F. Labrie, J. P. Mornou: Steroid hormone receptors and pharmacology. J. Steroid Biochem. 12 (1980) 143–157

740 Rebar, R. W., G. F. Erickson, S. S. C. Yen: Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. Fertil. and Steril. 37 (1982) 35–41

741 Recker, R. R.: Continuous treatment of osteoporosis: current status. Orthop. Clin. N. Amer. 12 (1981) 611–627

742 Recker, R. R., P. D. Saville, P. D. Heaney: Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. Ann. intern. Med. 87 (1977) 649–655

743 Reed, M. J., P. A. Beranek, M. W. Ghilchik, V. H. T. James: Conversion of estrone to estradiol and estradiol to estrone in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 66 (1985) 361–365

744 Reeve, J., M. Arlot, M. Bernat, S. Charhon, C. Edouard, D. Slovik, F. J. Vismans, P. J. Meunier: Calcium-47 kinetic measurements of bone turnover compared to bone histomorphometry in osteoporosis: the influence of human parathyroid fragment (hPTH 1–34) therapy. Metab. Bone Dis. relat. Res. 3 (1981) 23–30

745 Reid, R. L., J. D. Hoff, S. S. C. Yen, C. H. Li: Effects of endogenous β-endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects. J. clin. Endocr. 52 (1981) 1179–1184

746 Reid, R. L., M. E. Quigley, S. S. C. Yen: The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 57 (1983) 1107–1110

747 Reid, R. L., S. S. C. Yen: β-endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans. J. clin. Endocr. 52 (1981) 592–594

748 Reid, R. L., S. S. C. Yen: Premenstrual syndrome. Amer. J. Obstet. Gynec. 139 (1981) 85–104

749 Reimer, L.: Workshop 8 Nutrition. IVth International Congress on the Menopause. Lake Buena Vista, Florida 1984

750 Reyes, F. I., J. S. D. Winter, C. Faiman: Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause: I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone levels. Amer. J. Obstet. Gynec. 129 (1977) 557–564

751 Richards, D. H.: A post-hysterectomy syndrome. Lancet 1974/II, 983–985

752 Richter, R., F. Krauer, O. Käser: Gynäkologische Operationen bei alten Frauen. Gynäkologe 13 (1980) 198–204

753 Rieder, E.: Zur Therapie klimakterischer Störungen. Wien. med. Wschr. 22 (1972) 317–321

754 Rifka, S. M., J. C. Pita, R. A. Vigersky, Y. A. Wilson, D. L. Loriaux: Interaction of digitalis and spironolactone with human sex steroid receptors. J. clin. Endocr. 46 (1977) 338–344

755 Rigg, L. A., H. Herman, S. S. C. Yen: Absorption of estrogens from vaginal creams. New Engl. J. Med. 298 (1978) 195–197
756 Rigg, L. A., B. Milanes, B. Villanueva, S. S. C. Yen: Efficacy of intravaginal and intranasal administration of micronized estradiol-17β. J. clin. Endocr. 45 (1977) 1261–1264
757 Riggs, B. L., A. Hamstra, H. F. DeLuca: Assessment of 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis by administration of parathyroid extract. J. clin. Endocr. 53 (1981) 833–835
758 Riggs, B. L., S. F. Hodgson, D. L. Hoffman, P. J. Kelly, K. A. Johnson, D. Taves: Treatment of primary osteoporosis with fluoride and calcium. J. Amer. med. Ass. 243 (1980) 446–449
759 Riggs, B. L., K. I. Nelson: Effect of long-term treatment with calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. J. clin. Endocr. 61 (1985) 457–461
760 Riggs, B. L., E. Seeman, S. F. Hodgson, D. R. Taves, W. M. O'Fallon: Effect of fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. New Engl. J. Med. 306 (1982) 446–450
761 Riggs, B. L., H. W. Wahner, E. Seeman, K. P. Offord, W. L. Dunn, R. B. Mazess, K. A. Johnson, L. J. Melton: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. J. clin. Invest. 70 (1982) 716–723
762 Riis, B. J., C. Christiansen: Does calcium potentiate the bone-preserving effect of oestrogen treatment in early post-menopausal women by a change in vitamin D metabolism? Maturitas 6 (1984) 65–70
763 Ripley, R. J., R. A. Schwind, P. J. Erhard, R. R. Whitney: Evaluation of vaginal antifungal formulations in vivo. Postgrad. med. J. 55 (1979) 648–652
764 Rivlin, R. S.: Nutrition and aging: some unanswered questions. Amer. J. Med. 71 (1981) 337–340
765 Rizzoli, R. E., M. Somerman, T. M. Murray, G. D. Aurbach: Binding of radioiodinated parathyroid hormone to cloned bone cells. Endocrinology 113 (1983) 1832–1838
766 Robboy, S. J., R. Bradley: Estrogens and endometrial cancer: a pathologist's perspective. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 207–219)
767 Roberts, J. M.: Oestrogens and hypertension. Clin. Endocr. 10 (1981) 489–512
768 Robinson, D. S., A. Nies, J. N. Davis, W. E. Bunney, J. M. Davis, R. W. Colburn, H. R. Bourne, D. M. Shaw, A. J. Coppen: Aging, monoamines and monoamine oxydase levels. Lancet 1972/I, 290–291
769 Rodan, G. A., T. J. Martin: The role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. Calcif. Tiss. int. 33 (1981) 349–351
770 Roger, M., K. Nahoul, R. Scholler, D. Bagrel: Evolution with ageing of four plasma androgens in postmenopausal women. Maturitas 2 (1980) 171–177
771 Rolandi, E., G. Magnani, A. Sannia, T. Barreca: Evaluation of Prl secretion in elderly subjects. Acta endocr. (Kbh.) 100 (1982) 351–357
772 Rome, R. M., D. W. Fortune, M. A. Quinn, J.B. Brown: Functioning ovarian tumors in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 57 (1981) 705–710
773 Ropert, J. F., M. E. Quigley, S. S. C. Yen: Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans. J. clin. Endocr. 52 (1981) 583–585
774 Rosenberg, L., C. H. Hennekens, B. Rosner, C. Belanger, K. J. Rothman, F. E. Speizer: Early menopause and the risk of myocardial infarction. Amer. J. Obstet. Gynec. 139 (1981) 47–51
775 Rosenthal, H. E., E. Pietrzak, W. R. Slaunwhite, A. A. Sanberg: Binding of estrone sulfate in human plasma. J. clin. Endocr. 34 (1972) 805–813
776 Rosenwaks, Z., A. C. Wentz, G. S. Jones, M. D. Urban, P. A. Lee, C. J. Migeon, T. H. Parmley, J. D. Woodruff: Endometrial pathology and estrogens. Obstet. and Gynec. 53 (1979) 403–410
777 Rosin, H.: Ein neues Konzept zur Antibiotika-Prophylaxe in der Vaginal- und Kolonchirurgie. Dtsch. Ärztebl. 83 (1986) 883–891
778 Ross, R. K., A. Paganini-Hill, V. R. Gerkins, T. M. Mack, R. I. Pfeffer, M. Arthur, B. E. Henderson: A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer. J. Amer. med. Ass. 243 (1980) 1635–1639
779 Ross, R. K., A. Paganini-Hill, T. M. Mack, M. Arthur, B. E. Henderson: Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. Lancet 1981/I, 858–860
780 Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health; an interim report from the oral contraceptive study of the Royal College of General Practitioners. Pitman, New York 1974
781 Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study: Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen compound in combined oral contraceptives. Lancet 1977/I, 624
782 Rud, T.: The effects of oestrogens and gestagens on the urethral pressure profile in urinary continent and stress incontinent women. Acta obstet. gynec. scand. 59 (1980) 265–270
783 Rude, R. K., J. S. Adams, E. Ryzen, D. B. Endres, H. Niimi, R. L. Horst, J. G. Haddad, F. R. Singer: Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. J. clin. Endocr. 61 (1985) 933–940
784 Rudman, D., M. H. Kutner, C. M. Rogers, M. F. Lubin, G. A. Fleming, R. P. Bain: Impaired growth hormone secretion in the adult popula-

tion. Relation to age and adiposity. J. clin. Invest. 67 (1981) 1361–1369
785 Rüegsegger, P., M. Dambacher: Quantitative Computertomographie zur Früherkennung und Verlaufskontrolle der Osteoporose. In Avioli, L. V., M. A. Dambacher: Calcitonin: das therapeutische Potential bei Osteoporose. Schattauer, Stuttgart 1984 (S. 29–31)
786 Rutlin, E., E. Haug, P. A. Torjesen: Serum thyrotrophin, prolactin and growth hormone, response to TRH during oestrogen treatment. Acta endocr. (Kbh.) 84 (1977) 23–35
787 von Rütte, B.: Die Reizblase als Komplikation der weiblichen Streß-Inkontinenz. Ther. Umsch. 34 (1977) 23–35
788 von Rütte, B.: Die Reizblase der Frau. Med. Klin. 72 (1977) 998–1001
789 von Rütte, B.: Die Inkontinenz der Frau. Klassifikation und Diagnose. Ther. Umsch. 34 (1977) 470–475
790 Saarikoski, S., A. Niemelä, H. Jokela, P. Pystynen: Effect of oestriol succinate on serum lipids. Maturitas 3 (1981) 235–239
791 Sacher, G.: Life table and modification of life prolongation. In Finch, C. E., L. Hayflick: Handbook of the Biology of Aging. Van Nostrand, Reinhold, New York 1977
792 Sakhaee, K., M. J. Nicar, K. Glass, C. Y. C. Pak: Postmenopausal osteoporosis as a manifestation of renal hypercalciuria with secondary hyperparathyroidism. J. clin. Endocr. 61 (1985) 368–373
793 Sakhaee, K., M. J. Nicar, K. Glass, J. E. Zerwekh, C. Y. C. Pak: Reduction in intestinal calcium absorption by hydrochlorothiazide in postmenopausal osteoporosis. J. clin. Endocr. 59 (1984) 1037–1043
794 Sall, S., A. Galanog: Steroids excretion patterns in postmenopausal women with benign and neoplastic endometrium. Amer. J. Obstet. Gynec. 114 (1972) 153–161
795 Salmi, T.: Endometrial carcinoma risk factors, with special reference to the use of oestrogens. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 233 (1980) 37–43
796 Samartzis, S., G. A. Hauser: Ursachen und Signifikanz der Postmenopauseblutung. Ther. Umsch. 36 (1976) 568–578
797 Santoro, C., M. Cappa, M. Moretti, A. Fabbri, V. La Vecchia, L. Romano-Marcellino, F. Fraioli: Treatment of benign fibrocystic disease of the breast with 2α-bromo-alpha-ergocryptine (CB 154). Int. J. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20 (1982) 479–482
798 Sartwell, P. E., F. G. Arthur, J. A. Tonascia: Epidemiology of benign breast lesions: lack of association with oral contraceptive use. New Engl. J. Med. 228 (1979) 551–554
799 Saville, P. D., B. E. R. Nilsson: Height and weight in symptomatic postmenopausal osteoporosis. Clin. Orthop. 45 (1966) 49
800 Scaglin, H. M., M. Medina, A. L. Pinto-Ferreira, G. Vazques, C. Gual, G. Perez-Palacios: Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age. Acta endocr. (Kbh.) 81 (1976) 673–679
801 Schaefer, E. J., D. M. Foster, L. A. Zech, F. T. Lindgren, H. B. Brewer, R. I. Levy: The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. J. clin. Endocr. 57 (1983) 262–267
802 Schiff, I.: The effects of progestins on vasomotor flushes. J. reprod. Med. 27, Suppl. (1982) 498–502
803 Schiff, I., H. Komarov Sela, D. Cramer, D. Tulchinsky, K. J. Ryan: Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. Fertil. and Steril. 37 (1982) 79–82
804 Schiff, I., Q. R. Regestein, D. Tulchinsky, K. J. Ryan: Effects of estrogens on sleep and the psychologic state of hypogonadal women. J. Amer. med. Ass. 242 (1979) 2405–2407
805 Schiff, I., D. Tulchinsky, D. Cramer, K. J. Ryan: Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of postmenopausal symptoms. J. Amer. med. Ass. 244 (1980) 1443–1445
806 Schiff, I., D. Tulchinsky, K. J. Ryan, S. Kadner, M. Levitz: Plasma estriol and its conjugates following oral and vaginal administration of estriol to postmenopausal women: correlations with gonadotropin levels. Amer. J. Obstet. Gynec. 138 (1980) 1137–1141
807 Schiff, I., B. Wentworth, B. Koos, K. J. Ryan, D. Tulchinsky: Effect of estriol administration on the hypogonadal woman. Fertil. and Steril. 30 (1978) 278–282
808 Schindler, A. E., A. Ebert, E. Friedrich: Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue. J. clin. Endocr. 35 (1972) 627–630
809 Schindler, A. E., G. Schmidt: Postmenopausal bleeding: a study of more than 1000 cases. Maturitas 2 (1980) 269–274
810 Schlechte, J. A., B. Sherman, R. Martin: Bone density in amenorrhoic women with and without hyperprolactinemia. J. clin. Endocr. 56 (1983) 1120–1123
811 Schmette, S. A., M. B. Zemel, H. M. Linkswiler: Studies on the mechanism of protein-induced hypercalcuria in older men and women. J. Nutr. 110 (1980) 305–315
812 Schmidt-Matthiesen, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe, 6. Aufl. Schattauer, Stuttgart 1985 (S. 429–435, 513)
813 Schmidt-Matthiesen, H., G. Bastert: Gynäkologische Onkologie. Schattauer, Stuttgart 1986
814 Schneider, H. P. G.: Carcinomrisiken der Hormontherapie. In Gross, F., A. Schretzenmayr: Therapie mit Sexualhormonen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln-Lövenich 1981 (S. 241–263)
815 Schneider, W. H. F., J. Spona: Experimental and clinical data on Cyclabil. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 65 (1977) 39–43
816 Schnider, S. L., R. R. Kohn: Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzy-

matic glucosylation of human skin collagen. J. clin. Invest. 67 (1981) 1630–1635
817 Schröder, R.: Endometrial hyperplasia in relation to genital function. Amer. J. Obstet. Gynec. 68 (1954) 294–309
818 Schwartz, U.: Contraception in premenopausal age. FIGO Satellite Symposium: Modern Approach to the Perimenopausal Years. Berlin 1985
819 Schwartz, U., E. Schneller, L. Moltz, J. Hammerstein: Vaginal administration of ethinylestradiol: effects on ovulation and hepatic transcortin synthesis. Contraception 25 (1982) 253–259
820 Schwartz, U., H. Volger, E. Schneller, L. Moltz, J. Hammerstein: Effects of various replacement oestrogens on hepatic transcortin synthesis in climacteric women. Acta endocr. (Kbh.) 102 (1983) 103–106
821 Schweikert, H. U., W. Rulf, N. Niederle, H. E. Schäfer, E. Keck, F. Krück: Testosterone metabolism in human bone. Acta endocr. (Kbh.) 95 (1980) 258–264
822 Schweppe, K. W., F. K. Beller: Zur Frage der prophylaktischen Oophorektomie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 39 (1979) 1024–1032
823 Semmens, J. P.: Sexuality. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 172–180)
824 Semmens, J. P., C. C. Tsai, E. C. Simmens, C. B. Loadholt: Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. Obstet. and Gynec. 66 (1985) 15–18
825 Semmons, J. P., G. Wagner: Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. J. Amer. med. Ass. 248 (1982) 445–448
826 Seppälä, M., E. Hirvonen, D. Rauta: Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. Lancet 1976/I, 229–230
827 Servinghaus, E. L.: The relief of menopausal symptoms by estrogenic preparations. J. Amer. med. Ass. 104 (1935) 624–628
828 Shamonki, I. M., A. M. Frumar, I. V. Tataryn, B. H. Meldrum, J. G. Davidson, J. G. Parthemore, H. L. Judd, L. J. Deftos: Age-related changes of calcitonin secretion in females. J. clin. Endocr. 50 (1980) 437–439
829 Shangold, M. M.: Sports and exercise. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 198–203)
830 Shapiro, S., J. P. Kelly, L. Rosenberg, D. W. Kaufman, S. P. Helmrich, N. B. Rosenshein, J. L. Lewis, R. C. Knapp, P. D. Stolley, D. Schottenfeld: Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. New Engl. J. Med. 313 (1985) 969–972
831 Shapiro, S., P. Strax, L. Venet: Periodic breast cancer screening in reducing mortality in breast cancer. J. Amer. med. Ass. 215 (1971) 1777–1788
832 Sharf, M., M. Oettinger, A. Lanir, L. Kahana, D. Yeshurun: Lipid and lipoprotein levels following pure estradiol implantation in postmenopausal women. Gynec. obstet. Invest. 19 (1985) 207–212
833 Shargill, A. A.: Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound. A three-year prospective study. Int. J. Fertil. 30 (1985) 15–28
834 Sherman, B. M., S. G. Korenman: Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. J. clin. Invest. 55 (1975) 699–706
835 Shirai, K., R. L. Barnhart, R. L. Jackson: Hydrolysis of human plasma high density lipoprotein$_2$-phospholipids and triglycerides by hepatic lipase. Biochem. biophys. Res. Commun. 100 (1981) 591–599
836 Shoupe, D., F. J. Montz, R. A. Lobo: The effects of estrogen and progestin on endogenous opioid activity in oophorectomized women. J. clin. Endocr. 60 (1985) 178–183
837 Shuster, S., M. M. Black, E. McVitie: The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. Brit. J. Derm. 93 (1975) 639–643
838 Siddle, N. C.: Estrogen-progestogen therapy and breast cancer. IV. International Congress on the Menopause. Lake Buena Vista, Florida 1984
839 Siddle, N. C., P. T. Townsend, O. Young, J. Minardi, R. J. B. King, M. I. Whitehead: Dose-dependent effects of synthetic progestins on the biochemistry of the estrogenized postmenopausal endometrium. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 17–22
840 Siiteri, P. K., G. L. Hammond, J. A. Nisker: Increased availability of serum estrogens in breast cancer: a new hypothesis. In Pike, M. C., P. K. Siiteri, W. C. Welch: Hormones and Breast Cancer. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York 1981 (pp. 87–101)
841 Silfverstolpe, G., A. Gustafson, G. Samsioe, A. Svanborg: Lipid metabolic studies in oophorectomized women: effects induced by two different estrogens on serum lipids and lipoproteins. Gynec. Obstet. Invest. 11 (1980) 161–169
842 Silfverstolpe, G., A. Gustafson, G. Samsioe, A. Svanborg: Lipid metabolic studies in oophorectomized women: effects on serum lipids and lipoproteins of three synthetic progestogens. Maturitas 4 (1982) 103–111
843 Silfverstolpe, G., P. Johnson, G. Samsioe, A. Svanborg, A. Gustafson: Lipid metabolic studies in oophorectomized women. Effects induced by the addition of norethisterone acetate to two different oestrogens on serum individual phospholipids and serum lecithin fatty acid composition. Acta endocr. (Kbh.) 96 (1981) 527–533
844 Silve, C. M., G. T. Hradek, A. L. Jones, C. D. Arnaud: Parathyroid receptor in intact embryonic chicken bone: characterisation and cellular localization. J. Cell Biol. 94 (1982) 379–386
845 Singer, A.: The uterine cervix from adolescence to the menopause. Brit. J. Obstet. Gynaec. 82 (1975) 81–99

846 Singh, M., B. L. Riggs, J. W. Beabout, J. Jowsey: Femoral trabecular-pattern index for evaluation of spinal osteoporosis. Ann. intern. Med. 77 (1972) 63–67

847 Sipinen, S., P. Lähteenmäki, T. Luukkainen: Silastic implants releasing estrone in the treatment of climacteric complaints. Maturitas 2 (1980) 213–224

848 Sitruk-Ware, R., B. de Lignieres, A. Basdevant, P. Mauvais-Jarvis: Absorption of percutaneous oestradiol in postmenopausal women. Maturitas 2 (1980) 207–211

849 Sitruk-Ware, R., I. Moszowicz, P. Mauvais-Jarvis: Inadequate corpus luteum function in women with benign breast disease. J. clin. Endocr. 44 (1977) 771–774

850 Sitruk-Ware, R., N. Sterkers, P. Mauvais-Jarvis: Benign breast disease. I. Hormonal investigation. Obstet. and Gynec. 53 (1979) 457–460

851 Skouby, S. O., B. Möller-Jensen, C. Kühl, L. Mölsted-Pedersen, B. Svenstrup, J. Nielsen: Hormonal contraception in diabetic women: acceptability and influence on diabetes control and ovarian function of a non-alkylated estrogen/progestogen compound. Contraception 32 (1985) 23–31

852 Slone, D., S. Shapiro, D. W. Kaufman, L. Rosenberg, O. S. Miettinen, P. D. Stolley: Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. New Engl. J. Med. 305 (1981) 420–424

853 Slovik, D. M., J. S. Adams, R. M. Neer, M. F. Holick, J. T. Potts: Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. New Engl. J. Med. 305 (1981) 372–374

854 Slovik, D. M., R. M. Neer, J. T. Potts: Short-term effects of synthetic human parathyroid hormone (1–34) administration on bone mineral metabolism in osteoporotic patients. J. clin. Invest. 68 (1981) 1261–1271

855 Smith, D. C., R. Prentice, D. J. Thompson, W. L. Herrmann: Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. New Engl. J. Med. 293 (1975) 1164–1167

856 Smith, D. M., M. R. A. Khairi, J. Norton, C. C. Johnston: Age and activity effects on rate of bone mineral loss. J. clin. Invest. 58 (1976) 716–721

857 Smith, E. L., W. Reddan: Physical activity – a modality for bone accretion in the aged. Amer. J. Roentgenol. 126 (1976) 1297

858 Smith, P.: Postmenopausal urinary symptoms and hormonal replacement therapy. Brit. med. J. 1976/II, 941

859 Smith, R. W.: Dietary and hormonal factors in bone loss. Fed. Proc. 26 (1967) 1737–1746

860 Solomon, L.: Bone density in ageing Caucasian and African populations. Lancet 1979/II, 1326–1329

861 Sörensen, O. H., B. Lumholtz, B. Lund, I. L. Hjelmstrand, L. Mosekilde, F. Melsen, J. E. Bishop, A. W. Norman: Acute effects of parathyroid hormone on vitamin D metabolism in patients with bone loss of aging. J. clin. Endocr. 54 (1982) 1258–1261

862 Spellacy, W. N., W. C. Buhi, S. A. Birk: The effect of estrogens on carbohydrate metabolism: glucose, insulin, and growth hormone studies on one hundred and seventy-one women ingesting Premarin, mestranol, and ethinyl estradiol for six months. Amer. J. Obstet. Gynec. 114 (1972) 378–390

863 Spencer, H., L. Kramer, M. de Bartolo, C. Noris, D. Osis: Further studies on the effect of high protein diet on calcium metabolism in man. Fed. Proc. 40 (1981) 885

864 Staemmler, H. J., U. Quaeitzsch: Über die Problematik der präventiven Hysterektomie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 89–96

865 Staland, B.: Continuous treatment with natural oestrogens and progestogens. A method to avoid endometrial stimulation. Maturitas 3 (1981) 145–156

866 Staland, B.: Absorption of an oestrogen-progestogen preparation. Maturitas 5 (1983) 85–88

867 Steingold, K. A., W. Cefalu, W. Pardridge, H. L. Judd, G. Chaudhuri: Enhanced hepatic extraction of estrogens used for replacement therapy. J. clin. Endocr. 62 (1986) 761–766

868 Steingold, K. A., L. Laufer, R. J. Chetkowski, J. D. DeFazio, D. W. Matt, D. R. Meldrum, H. L. Judd: Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. J. clin. Endocr. 61 (1985) 627–632

869 Stern, M. D.: Pharmacology of conjugated oestrogens. Maturitas 4 (1982) 333–339

870 Stern, M. P., B. W. Brown, W. L. Haskell, J. W. Farquhar, C. L. Wehrle, P. D. S. Wood: Cardiovascular risk and use of estrogens or estrogen-progestogen combinations. J. Amer. med. Ass. 235 (1976) 811–815

871 Stevenson, J. C.: Regulation of calcitonin and parathyroid hormone secretion by oestrogens. Maturitas 4 (1982) 1–7

872 Stevenson, J. C., G. Abeyasekera, C. J. Hillyard, K. G. Phang, I. McIntyre, S. Campbell, P. T. Townsend, O. Young, M. I. Whitehead: Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women: effect of oestrogens. Lancet 1981/I, 693–695

873 Stöa, K. F., P. A. Skulstad: Biliary and urinary metabolites of intravenously and intraduodenally administered 17β-oestradiol and oestriol. Steroid Lipid Res. 3 (1972) 299–314

874 Stock, J. L., J. A. Coderre, L. E. Mallette: Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 61 (1985) 595–600

875 Stoll, P., J. Jaeger, G. Dallenbach-Hellweg: Gynäkologische Cytologie. Springer, Berlin 1968 (S. 158–184)

876 Strain, G. W., B. Zumoff, J. J. Strain, J. Levin, D. K. Fukushima: Cortisol production in obesity. Metabolism 29 (1980) 980–985
877 Strecker, J. R., C. Lauritzen, L. Goessens: Plasma concentrations of unconjugated and conjugated estrogens and gonadotrophins following application of various estrogen preparations after oophorectomy and in the menopause. Maturitas 1 (1978) 183–190
878 Strickler, R. C., R. Borth, A. Cecutti, B. A. Cookson, J. A. Harper, R. Potvin, P. Riffel, V. J. Sorbara, C. A. Woolever: The role of oestrogen replacement in the climacteric syndrome. Psychol. Med. 7 (1977) 631–639
879 Strollo, F., J. Harlin, H. Hernandez-Montes, D. M. Robertson, A. A. Zaidi, E. Diczfalusy: Qualitative and quantitative differences in the isoelectrofocusing profile of biologically active lutropin in the blood of normally menstruating and post-menopausal women. Acta endocr. (Kbh.) 97 (1981) 166–175
880 Studd, J. W. W., S. Chakravarti, W. P. Collins: Plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. Postgrad. med. J. 54, Suppl. 2 (1978) 25–30
881 Studd, J. W. W., M. H. Thom, M. E. L. Paterson, T. Wade-Evans: The prevention and treatment of endometrial pathology in postmenopausal women receiving exogenous estrogens. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 127–139)
882 Stumpf, P. G., J. Maruca, R. J. Santen, L. M. Demers: Development of a vaginal ring for achieving physiologic levels of 17β-estradiol in hypoestrogenic women. J. clin. Endocr. 54 (1982) 208–210
883 Sturdee, D. W., T. Wade-Evans, M. E. L. Paterson, M. Thom, J. W. W. Studd: Relations between bleeding pattern, endometrial histology, and oestrogen treatment in menopausal women. Brit. med. J. 1978/I, 1575–1577
884 Svanberg, L.: Effects of estrogen deficiency in women castrated when young. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 11–15
885 Swain, M. C., R. D. Bulbrock, J. L. Hayward: Ovulatory failure in a normal population and in patients with breast cancer. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth 81 (1974) 640–643
886 Taggart, H. M., D. Applebaum-Bowden, S. Haffner, G.R. Warnick, M.C. Cheung, J. J. Albers, C. H. Chestnut, W. R. Hazzard: Reduction in high density lipoproteins by anabolic steroid (stanozolol) therapy for postmenopausal osteoporosis. Metabolism 31 (1982) 1147–1152
887 Taggart, H. M., C. H. Chestnut, I. L. Ivey, D. J. Baylink, K. Sisom, M. B. Huber, B. A. Roos: Deficient calcitonin response to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis? Lancet 1982/I, 475–478
888 Talbert, G. B.: Effect of maternal age on reproductive capacity. Amer. J. Obstet. Gynec. 102 (1968) 451–477
889 Talo, A., M. O. Pulkkinen: Electrical activity in the human oviduct after the menopause. Maturitas 5 (1984) 185–191
890 Tang, V. W., C. Faiman: Premature ovarian failure: a search for circulating factors against gonadotropin receptors. Amer. J. Obstet. Gynec. 146 (1983) 816–821
891 Taskinen, M. R., E. A. Nikkilä: High density lipoprotein in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man – evidence for reciprocal regulation of HDL_2 and HDL_3 levels by lipoprotein lipase. Clin. chim. Acta 112 (1981) 325–332
892 Taubert, H.-D.: Klimakterium und Menopause. In Schmidt-Matthiesen, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe. Schattauer, Stuttgart 1982 (S. 113–119)
893 Taubert, H.-D., H. Kuhl: Kontrazeption mit Hormonen. Thieme, Stuttgart 1981
894 Taylor, R. D., A. C. Corcoran, I. H. Page: Menopausal hypertension: a critical study. Amer. J. med. Sci. 213 (1947) 475–476
895 Teitelbaum, J. L., E. M. Rosenberg, C. A. Richardson, L. V. Avioli: Histological study of bone from normocalcemic post-menopausal osteoporotic patients with increased circulating parathyroid hormone. J. clin. Endocr. 42 (1976) 537–543
896 Thom, M. H., S. Chakravarti, D. H. Oram, J. W. W. Studd: Effect of hormone replacement therapy on glucose tolerance in postmenopausal women. Brit. J. Obstet. Gynaec. 84 (1977) 776–784
897 Thom, M. H., W. P. Collins, J. W. W. Studd: Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. Brit. J. Obstet. Gynaec. 88 (1981) 426–433
898 Thom, M. H., P. J. White, R. M. Williams, D. W. Sturdee, M. E. L. Paterson, T. Wade-Evans, J. W. W. Studd: Prevention and treatment of endometrial disease in climacteric women receiving oestrogen therapy. Lancet 1979/II, 455–457
899 Thomas, D. B.: Role of exogenous female hormones in altering the risk of benign and malignant neoplasm in humans. Cancer Res. 38 (1978) 3991–4000
900 Thompson, B., S. A. Hart, D. Durno: Menopausal age and symptomatology in general practice. J. biosoc. Sci. 5 (1973) 71–82
901 Tikkanen, M. J., T. Kuusi, E. Vartiainen, E. A. Nikkilä: Treatment of postmenopausal hypercholesterinemia with estradiol. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 88 (1979) 83–88
902 Tikkanen, M. J., E. A. Nikkilä, T. Kuusi, S. Sipinen: Different effects of two progestins on plasma high density lipoprotein (HDL_2) and postheparin plasma hepatic lipase activity. Atherosclerosis 40 (1981) 365–369

903 Tikkanen, M. J., E. A. Nikkilä, T. Kuusi, S. Sipinen: High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. J. clin. Endocr. 54 (1982) 1113–1117
904 Tikkanen, M. J., E. A. Nikkilä, T. Kuusi, S. Sipinen: Effects of estradiol and levonorgestrel on lipoprotein lipids and postheparin plasma lipase activities in normolipoproteinaemic women. Acta endocr. (Kbh.) 99 (1982) 630–635
905 Tikkanen, M. J., E. A. Nikkilä, E. Vartiainen: Natural oestrogen as an effective treatment for type-II hyperlipoproteinaemia in postmenopausal women. Lancet 1978/II, 490–491
906 Tjellesen, L., C. Christiansen, L. Hummer, N. E. Larsen: Unchanged biochemical indices of bone turnover despite fluctuations in 1,25-dihydroxyvitamin D during the menstrual cycle. Acta Endocr. (Kbh.) 102 (1983) 476–480
907 Transböl, I., M. S. Christensen, G. Finn-Jensen, C. Christiansen, P. McNair: Thiazide for the postponement of postmenopausal bone loss. Metabolism 31 (1982) 383–386
908 Treloar, A. E.: Menstrual cyclicity and the premenopause. Maturitas 3 (1981) 249–264
909 Treloar, A. E., R. E. Boynton, B. G. Behn, B. W. Brown: Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. Int. J. Fertil. 12 (1967) 77–126
910 Tseng, L., E. Gurpide: Induction of human estradiol dehydrogenase by progestins. Endocrinology 97 (1975) 825–833
911 Tsibris, J. C. M., C. R. Cazenave, B. Cantor, M. Notelovitz, P. S. Kalra, W. N. Spellacy: Distribution of cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in human endometrium. Amer. J. Obstet. Gynec. 132 (1978) 449–454
912 Tsunoda, K., K. Abe, T. Goto, M. Yasujima, M. Sato, K. Omata, M. Seino, K. Yoshinaga: Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects: simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma. J. clin. Endocr. 62 (1986) 384–389
913 Tulandi, T., G. H. Arronet, R. A. McInnes: Infertility in women over the age of 36. Fertil. and Steril. 35 (1981) 611–614
914 Tweeddale, D. N.: Cytopathology of cervical squamous carcinoma in situ in postmenopausal women. Acta cytol. (Philad.) 14 (1970) 363–369
915 Twombly, E. H., M. Levitz: Metabolism of estrone-C^{14}-16-sulfate in women. Amer. J. Obstet. Gynec. 80 (1960) 889–897
916 Tzingounis, V. A., M. F. Aksu, R. B. Greenblatt: The significance of oestriol in the management of the post-menopause. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 233 (1980) 45–50
917 United States Department of Commerce. Bureau of the Census: Current Population Reports Special Studies. Series P. 23, No. 59 (1976) 48
918 US Bureau of Census: Current industrial report: pharmaceutical preparations except biologicals. Government Printing Office, Washington, D. C., 1962–1973
919 Utian, W. H.: The true clinical features of postmenopause and oophorectomy, and their response to oestrogen therapy. S. Afr. med. J. 46 (1972) 732–737
920 Utian, W. H.: Definitive symptoms of postmenopause – incorporating use of vaginal parabasal cell index. Front. Hormone Res. (Basel) 3 (1975) 74–93
921 Utian, W. H.: Effect of postmenopausal estrogen therapy on diastolic blood pressure and bodyweight. Maturitas 1 (1978) 3-8
922 Van der Vies, J.: The pharmacology of oestriol. Maturitas 4 (1982) 291–299
923 Van Hall, E. V.: Workshop 8, Hysterectomy. In van Keep, P. A., W. H. Utian, A. Vermeulen: The Controversial Climacteric. Proc. of the 3rd International Congress on the Menopause. MTP Press, Lancaster 1982 (pp. 73–79)
924 Van Keep, P. A., A. Gregory: Sexual relations in the aging female. In Money, J., H. Musaph: Handbook of Sexology. Excerpta Medica, Amsterdam 1977 (pp. 839–846)
925 Van Keep, P. A., J. Kellerhals: Die älter werdende Frau. Therapiewoche 45 (1974) 5170–5194
926 Van Lith, N. D., J. C. T. Motke: Opipramol in the climacteric syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. Maturitas 5 (1983) 17–23
927 Van Look, P. F., H. Lothian, W. M. Hunter, E. A. Michie, D. T. Baird: Hypothalamic-pituitary-ovarian function in perimenopausal women. Clin. Endocr. 7 (1977) 13–31
928 Van Loon, G. R., D. Ho, C. Kim: β-endorphin-induced decrease in hypothalamic turnover. Endocrinology 106 (1980) 76–80
929 Van Vugt, D. A., J. Meites: Influence of endogenous opiates on anterior pituitary function. Fed. Proc. 39 (1980) 2533–2538
930 Van Wagenen, C. E.: Vital statistics from a breeding colony: reproduction and pregnancy outcome in a colony of Macaca mulatta. J. med. Primatol. 1 (1972) 2–28
931 Varma, T. R.: Effect of long-term therapy with estrogen and progesterone on the endometrium of postmenopausal women. Acta obstet. gynec. scand. 64 (1985) 41–46
932 Vaughn, C. B., D. Kolakowski, U. Zylka, S. C. Brooks: The fate of 17β-estradiol in the plasma of premenopausal and postmenopausal patients with cancer. J. clin. Endocr. 43 (1976) 387–393
933 Vazquez, E., H. J. Casares, J. A. Sereno: Influence of the nutritional status upon the response of menopausal women to estrogen therapy. In van Keep, P. A., R. B. Greenblatt, M. Albeaux-Fernet: Consensus on Menopause Research. MTP Press, Lancaster 1976 (pp. 109–115)
934 Verheugen, C., W. M. Pardridge, H. L. Judd, G.

Chaudhuri: Differential permeability of uterine and liver vascular beds to estrogens and estrogen conjugates. J. clin. Endocr. 59 (1984) 1128–1132

935 Vermeulen, A.: The hormonal activity of the postmenopausal ovary. J. clin.Endocr. 42 (1976) 247–253

936 Vermeulen, A.: Sex hormone status of the postmenopausal woman. Maturitas 2 (1980) 81–89

937 Vermeulen, A., L. Verdonck: Sex hormone concentrations in post-menopausal women. Clin. Endocr. 9 (1978) 59–66

938 Villecco, A. S., D. de Aloysio, E. de Liberali, G. Ferrari, M. Mauloni: High blood pressure and ischaemic ECG patterns in climacteric women. Maturitas 7 (1985) 89–97

939 Vilska, S., R. Punnonen, L. Rauramo: Long-term post-menopausal hormone therapy and serum HDL-C, total cholesterol and triglycerides. Maturitas 5 (1983) 97–104

940 Voda, A. M.: Climacteric hot flash. Maturitas 3 (1981) 73–90

941 Voet, R. L.: End organ response to estrogen deprivation. In Buchsbaum, H. J.: The Menopause. Springer, New York 1983 (pp. 9–22)

942 Vokaer, R., J. P. Thomas: Replacement therapy of the menopause and breast cancer. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 265–271)

943 Völker, W.: Estrogen and estrogen-progestogen compounds. Is there a risk for the development of endometrial and breast cancer in the perimenopausal woman. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 273–288)

944 Volpe, A., P. P. Pellegri, F. Boselli, V. Mazza, A. Grasso, G. Maccarone, A. Goles, G. D. Montanari: Prolactin in postmenopausal endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 113–125)

945 Vorherr, H.: The Breast. Morphology, Physiology, and Lactation. Academic Press, San Francisco 1974 (pp. 215–217)

946 Vorherr, H.: Eine Förderung der Mammakarzinomgenese durch Hormone ist nicht erwiesen. Gyne int. 3 (1985) 1–8

947 Vorherr, H.: Benigne Mammaveränderungen nach der Menopause. Mastopathie und Milchgangsektasie. Gyne int. 3 (1985) 61–63

948 Vorherr, H.: Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management. Amer. J. Obstet. Gynec. 154 (1986) 161–179

949 Vorherr, H., R. H. Messer: Breast cancer: potentially predisposing and protecting factors. Amer. J. Obstet. Gynec. 130 (1978) 335–358

950 Wald, A., D. H. Van Thiel, L. Hoechstetter, J. S. Gavaler, K. M. Egler, R. Verin, L. Scott, R. Lester: Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle, Gastroenterology 80 (1981) 1497–1500

951 Wallace, J.: Serum concentrations of sex hormones during exercise in pre-, peri- and postmenopausal women. Doctoral Thesis, Pennsylvania State University 1981

952 Wallach, S., S. H. Cohn, K. J. Ellis, R. Kohberger, J. F. Aloia, I. Zanzi: Effect of salmon calcitonin on skeletal mass in osteoporosis. Curr. ther. Res. 22 (1977) 556–572

953 Wallentin, L., U. Larsson-Cohn: Metabolic and hormonal effects of post-menopausal oestrogen replacement treatment. II. Plasma lipids. Acta endocr. (Kbh.) 86 (1977) 597–607

954 Walter, S., M. Wolf, H. Barlebo, H. Kaalund-Jensen: Urinary incontinence in post-menopausal women treated with oestrogens: a doubleblind clinical trial. Urol. int. (Basel) 33 (1978) 135–143

955 Wambach, G., J. R. Higgins, D. C. Kem, W. Kaufmann: Interaction of synthetic progestagens with renal mineralocorticoid receptors. Acta endocr. (Kbh.) 92 (1979) 560–567

956 Wardlaw, S. L., W. B. Wehrenberg, M. Ferin, J. L. Antunes, A. G. Frantz: Effect of sex steroids on β-endorphin in hypophyseal portal blood. J. clin. Endocr. 55 (1982) 877–881

957 Weed, J. C., K. C. Brewington: Perimenopausal women with dysfunctional uterine bleeding. Semin. reprod. Endocr. 2 (1984) 375–378

958 Wehrenberg, W. B., S. L. Wardlaw, A. G. Frantz, M. Ferin: β-endorphin in hypophyseal portal blood variations throughout the menstrual cycle. Endocrinology 111 (1982) 879–881

959 Weichman, B. M., A. C. Notides: Estrogen receptor activation and the dissociation kinetics of estradiol, estriol, and estrone. Endocrinology 106 (1980) 434–439

960 Weise, H. C.: Vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Gyne 5 (1984) 1–6

961 Weiss, N. S., T. A. Sayvetz: Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. New Engl. J. Med. 302 (1980) 551–554

962 Weiss, N. S., C. L. Ure, J. H. Ballard, A. R. Williams, J. R. Daling: Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. New Engl. J. Med. 303 (1980) 1195–1202

963 Weissman, M. M., J. K. Myers: Rates and risks of depressive symptoms in a United States urban community. Acta psych. scand. 32 (1978) 285–305

964 Welshons, W. V., M. E. Lieberman, J. Gorski: Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. Nature (Lond.) 307 (1984) 747–749

965 Wenderlein, J. M.: Blasenfunktion der Frau unter psychometrischen Aspekten. Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) 246–252

966 Wenderlein, J. M.: Depression und Klimakte-

rium. Geburtsh. u. Frauenheilk. 42 (1982) 833–837
967 Wenderlein, J. M.: Sexualmedizinische Aspekte nach der Menopause. Med. Welt (Stuttg.) 34 (1983) 3–7
968 Wentz, A. C.: Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects. Clin. Obstet. Gynec. 22 (1979) 169–185
969 Wesel, S., J. Etienne, M. C. Lestienne: Clinical, cytological and biological study of the intra-vaginal administration of oestriol (Ortho-Gynest) in post-menopausal patients. Maturitas 3 (1981) 271–277
970 Whitehead, M. I., R. J. B. King, J. McQueen, S. Campbell: Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during oestrogen and oestrogen/progestogen therapy. J. roy. Soc. Med. 72 (1979) 322–327
971 Whitehead, M. I., G. Lane, G. Dyer, P. T. Townsend, W. P. Collins, R. J. B. King: Oestradiol: the predominant intranuclear oestrogen in the endometrium of oestrogen-treated postmenopausal women. Brit. J. Obstet. Gynaec. 88 (1981) 914–918
972 Whitehead, M. I., G. Lane, P. T. Townsend, G. Abeyasekera, C. J. Hillyard, J. C. Stevenson: Effects in postmenopausal women of natural and synthetic estrogens on calcitonin and calcium-regulating hormone secretion. Acta obstet. gynec. scand., Suppl. 106 (1982) 27–32
973 Whitehead, M. I., J. McQueen, J. Minardi, S. Campbell: Progestogen modification of estrogen-induced endometrial proliferation in climacteric women. In Pasetto, N., R. Paoletti, J. L. Ambrus: The Menopause and Postmenopause. MTP Press, Lancaster 1980 (pp. 31–41)
974 Whitehead, M. I., J. Minardi, J. McQueen, S. Campbell: Clinical considerations in the management of the menopause: the endometrium. Postgrad. med. J. 54, Suppl. 2 (1978) 69–73
975 Whitehead, M. I., M. L. Padwick, J. Endacott, J. Pryse-Davies: Treatment of postmenopausal women with transdermal delivery of estradiol. Amer. J. Obstet. Gynec. 152 (1985) 1079–1084
976 Whitehead, M.I., P. T. Townsend, D. K. Gill, W. P. Collins, S. Campbell: Absorption and metabolism of oral progesterone. Brit. med. J. 280 (1980) 825–827
977 Whitehead, M. I., P. T. Townsend, J. Pryse-Davies, T. A. Ryder, R. J. B. King: Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. New Engl. J. Med. 305 (1981) 1599–1605
978 Whitehead, M. I., P. T. Townsend, J. Pryse-Davies, T. A. Ryder, G. Lane, N. C. Siddle, R. J. B. King: Effects of various types and dosages of progestogens on the postmenopausal endometrium. J. reprod. Med. 27 (1982) 539–548
979 Whitlock, F. A., L. E. J. Evans: Drugs and depression. Drugs 15 (1978) 53–71
980 Whittacker, P. G., M. R. A. Morgan, P. D. G. Dean, E. H. D. Cameron, T. Lind: Serum equilin, oestrone, and oestradiol levels in postmenopausal women receiving conjugated equine oestrogens (Premarin). Lancet 1980/I, 14–16
981 Wide, L., B. M. Hobson: Qualitative difference in follicle-stimulating hormone activity in the pituitaries of young women compared to that of men and elderly women. J. clin. Endocr. 56 (1983) 371–375
982 Wide, L., J. S. Nillius, C. Gemzell, P. Ross: Radioimmunosorbent assay of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum and urine from men and women. Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 174 (1973) 7–58
983 Wide, L., M. Wide: Higher plasma disappearance rate in the mouse for pituitary follicle-stimulating hormone of young women compared to that of men and elderly women. J. clin. Endocr. 58 (1984) 426–429
984 Wiegerinck, M. A. H. M., J. Poortman, T. H. Donker, J. H. H. Thijssen: In vivo uptake and subcellular distribution of tritium-labeled estrogens in human endometrium, myometrium, and vagina. J. clin. Endocr. 56 (1983) 76–86
985 Wijma, K.: Risk factors among hysterectomy patients. In Prill, H., E. Stauber: Advances in Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. Springer, Berlin 1982 (pp. 245–247)
986 Wilbush, J.: La menopausie – the birth of a syndrome. Maturitas 1 (1979) 145–151
987 Wilbush, J.: What's in a name? Some linguistic aspects of the climacteric. Maturitas 3 (1981) 3–9
988 Wilbush, J.: Climacteric expression and social context. Maturitas 4 (1982) 195–205
989 Wilding, P., J. G. Rollason, D. Robinson: Patterns of change for various biochemical constituents detected in well population screening. Clin. chim. Acta 41 (1972) 375–387
990 Williams, A. R., N. S. Weiss, C. L. Ure, J. Ballard, J. R. Daling: Effect of weight, smoking, and estrogen use on the risk of hip and forearm fractures in postmenopausal women. Obstet. and Gynec. 60 (1982) 695–699
991 Wilson, R. A., T. Wilson: The fate of non-treated postmenopausal women: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. J. Amer. Geriat. Soc. 11 (1963) 347–362
992 Winokur, G.: Depression in the menopause. Amer. J. Psychiat. 130 (1973) 92–93
993 Winter, G. F.: Follikelzählungen an den Eierstöcken gesunder, nicht schwangerer weiblicher Personen. Zbl. Gynäk. 47 (1962) 1824–1829
994 Wise, P. M., P. Camp: Changes in concentrations of estradiol nuclear receptors in the preoptic area, medial basal hypothalamus, amygdala, and pituitary gland of middle-aged and old cycling rat. Endocrinology 114 (1984) 92–98

995 Wise, P. M., A. Ratner: Effect of ovariectomy on plasma LH, FSH, estradiol, and progesterone and medial basal hypothalamic LH-RH concentrations in old and young rats. Neuroendocrinology 30 (1980) 15–19
996 Wiseman, R. A.: Absence of correlation between oral contraceptive usage and cardiovascular mortality. Int. J. Fertil. 29 (1984) 198–208
997 Wiske, P. S., S. Epstein, N. H. Bell, S. F. Queener, J. Edmondson, C. C. Johnston: Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age. New Engl. J. Med. 300 (1979) 1419–1421
998 Wolinsky, H.: Effects of estrogen and progestogen treatment on the response of the aorta of male rats to hypertension. Circulat. Res. 30 (1972) 341–349
999 Wood, P., H. Klein, S. Lewis: Plasma lipoprotein concentrations in middle-aged male runners. Circulation 50, Suppl. 3 (1974) 115
1000 World Health Organisation: Report of a WHO scientific group. Research on the menopause. WHO techn. Rep. Ser. 670 (1981) 3–120
1001 Wren, B. G.: Minimal dose combined hormonal replacement therapy for menopausal women. Med. J. Aust. 1 (1981) 353–356
1002 Wren, B. G.: Oestriol in the control of postmenopausal symptoms. Med. J. Aust. 1 (1982) 176–177
1003 Wren, B. G., L. B. Brown, D. A. Routledge: Differential clinical response to oestrogens after menopause. Med. J. Aust. 2 (1981) 528–531
1004 Wren, B. G., R. A. Osborn: The value of endometrial cell sampling in the management of post-menopausal women. Maturitas 3 (1981) 189–196
1005 Wren, B. G., D. A. Routledge: Blood pressure changes: oestrogens in climacteric women. Med. J. Aust. 2 (1981) 528–531
1006 Wuttke, W., P. Arnold, D. Becker, O. Creutzfeld, S. Langenstein, W. Tirsch: Hormonal profiles and variations of the EEG and of performances in psychological tests in women with spontaneous menstrual cycles and under oral contraceptives. In Itil, T. M., G. Laudahn, W. M. Herrmann: Psychotropic Action of Hormones. Spectrum, New York 1976 (pp. 169–182)
1007 Yen, S. S. C.: The biology of menopause. J. reprod. Med. 18 (1977) 287–296
1008 Yen, S. S. C., P. L. Martin, A. M. Burnier, N. M. Czekala, M. O. Greaney, M. R. Callantine: Circulating estradiol, estrone and gonadotropin levels following the administration of orally active 17β-estradiol in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 40 (1975) 518–521
1009 Yen, S. S. C., C. C. Tsai, F. Naftolin, G. Vandenberg, L. Ajabor: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. J. clin. Endocr. 34 (1972) 671–675
1010 Ylöstalo, P., J. Heikkinen, O. Mäentausta, O. Jänne: Serum bile acids and lipids during treatment of climacteric symptoms with natural oestrogen-Progestin combinations. Maturitas 3 (1981) 21–24
1011 Ylöstalo, P., I. Huhtaniemi, M. Reinilä: Induction of ovulation with low-dose estrogen-progestin therapy in amenorrheic patient. Int. J. Fertil. 27 (1982) 153–159
1012 Young, M. M., B. E. C. Nordin: Effects of natural and artificial menopause on plasma and urinary calcium and phosphorus. Lancet 1967/II, 118
1013 Zerwekh, J. E., K. Sakhaee, K. Glass, C. Y. C. Pak: Long term 25-hydroxyvitamin D_3 therapy in postmenopausal osteoporosis. J. clin. Endocr. 56 (1983) 410–413
1014 Zerwekh, J. E., K. Sakhaee, C. Y. C. Pak: Short-term 1,25-dihydroxyvitamin D_3 administration raises serum osteocalcin in patients with postmenopausal osteoporosis. J. clin. Endocr. 60 (1985) 615–617
1015 Ziel, H. K.: Estrogen's role in endometrial cancer. Obstet. and Gynec. 60 (1982) 509–515

Sachverzeichnis

A

Ablatio mammae 85
Abrasio 42, 58, 70, 76, 192f., 201, 210
Acetylsalicylsäure 101
ACTH 143f., 147, 157, 254
Adipositas 20ff., 145, 190, 202, 209, 212, 230, 253ff., 302
- adrenale Funktion 145, 253f.
- Aromatisierungsrate 145, 190, 254
- internistische Parameter 255f.
- Östrogenspiegel 146, 190, 254
Adnexitis 253
Adrenalin 155, 158ff., 296
Adrenopause 147
Albumin 94, 257, 315
Aldosteron 58, 143, 147, 262, 271ff.
Alkohol 38, 158, 301, 307
Alterungsprozeß 6
Altweibermühle 4
Amenorrhoe 141, 302
- iatrogene 70, 200, 211, 224
Anabolika 285, 288, 299
Analgetika 312
Anämie 261, 320
Anamnese 39f.
Androgene, Abhängigkeitserscheinungen 65, 67
- adrenale 144, 146, 262, 299
- Aromatisierung 24, 144ff., 253f.,
- Fettstoffwechsel 285
- Libidosteigerung s. Libido
- ovarielle 146, 174f.
- Strukturformeln 91
- Therapie 35, 51, 64ff., 119, 172, 285, 288
Androgenetische Erscheinungen 19, 65, 67, 77, 172, 316
Androstendiol 144, 147
Androstendion 24, 144, 146, 172, 202
Angiotensin 271f.
Angiotensinogen 103f., 118, 258, 271f.
Anionenlücke 259f.
Anorexia nervosa 302
Antazida 307
Anthropologie 8ff.
Antibiotika 88, 101
Antidepressiva 31
Antikoagulantien 307
Antikonvulsantien 307
Antithrombin III 266f.
Apolipoproteine 278ff.
Appetit 157
Applikation, parenterale 60ff., 97, 105
- transdermale 53, 74
Applikationsformen, Östrogene 57ff.
Arthralgie 149
Arthritis 306, 320
Arzneimittel 27, 38, 75, 88, 101, 307
Asthma 306
Atherosklerose 55, 64, 71, 77, 275
- Prophylaxe 45, 55, 68, 71, 277, 286ff.
Äthinylöstradiol, Halbwertszeit 101
- hepatische Wirkung 103, 118
- Metabolisierung 101
- therapeutische Anwendung 50, 56, 72
- Wirkungsstärke 104, 118
Augen 251
Autoimmunerkrankungen 139

B

Barrieremethoden 329
Bettnässen 236
Bicarbonat 259f.
Bilirubin 259ff.
Blase, atonische 243
- autonome 243
- ungehemmte 243
Blasendruck 237ff.
Blasenverschluß 237, 246
Blutdruck 18, 64, 71, 74, 159, 268ff., 326
- Gestagentherapie 271
- Östrogentherapie 270f.
Blutungen, dysfunktionelle 19, 41, 73, 134, 207ff., 329
- - Diagnose 209ff.
- - Therapie 211f.
- postmenopausale 19, 41, 73, 209
Blutungsstörungen 19, 73, 134, 207, 212
Blutungsverhalten bei Therapie 190ff., 197ff.
Bromocriptin 173, 224
Brust 213ff.
Brusterkrankungen, benigne 214ff., 234
- - Entartungsrisiko 217
- - klinische Untersuchung 218
- - Therapie 222ff., 234
Brustspannungen 64, 75f., 214, 222, 273
Brustuntersuchung 218ff.

C

Calcitonin 54, 295 ff., 304, 310 f., 315, 318
Calcitriol 295, 297, 317
Calcium 54, 259 f., 296, 303, 310, 315, 317
Calciumabsorption 296, 303 f., 310, 315
Calciumapatit 317
Calciumhomöostase 295, 303, 310
Calcium-Kreatinin-Ausscheidung 259 f., 311, 315 f.
Calciummangel 301, 305, 313
Calciummobilisierung 297 f., 304
Candida albicans 38, 182
γ-Carboxyglutaminsäure 294, 311
CBG 58, 93 f., 103 f., 118, 258
Ceruloplasmin 258
Chlorid 259 f.
Chlormadinonacetat 69 f., 92, 126, 211
Cholecalciferol s. Vitamin D
Cholesterin 277 ff.
Cholsäure 290
Chromosomen-Aberrationen 139
Chylomikronen 280, 282 ff.
Citrat 259 f.
Climacterium masculinum 10
– praecox 7, 139, 313
Clonidin 75, 173
CO_2 259 f.
Computertomographie 308 f.
COMT s. Katecholamin-o-methyltransferase
Corpus luteum-Funktion 132
Corticosteroide, endogener Serumspiegel 144, 147, 254, 262, 272
– Serumbindungsproteine 94
Corticosteroidtherapie 38, 179, 306
Cortisol 94, 144, 147, 262, 272, 311
Craurosis vulvae s. Lichen atrophicans et sclerosus
Cushing-Syndrom 306
Cyto-Brush-Applikator 17

D

Danazol 50, 71, 172, 224
Darmflora 101
Darmfunktion 157
Densitometrie, radiographische 309
Depot-Östrogene 51, 58, 62 ff., 109 f., 119
Depression 28 ff., 149 f., 153 f.
– Therapie 29, 31, 79, 153 f.
Depressive Verstimmungen 15 f., 28 ff., 75, 79
Dermatomyositis 306
Deszensus 85, 179, 240
Detrusor 237 f., 241 ff.
Detrusordyssynergie 243
DHEA, Metabolisierung 119, 172
DHEA-Önanthat 51, 65, 91, 119, 172, 288 f.
DHEA-S 99, 121, 146, 217
DHEA-Spiegel, Androgentherapie 65, 119
– endogene 144, 146 f., 190, 262, 299
DHEA-S-Spiegel 144, 147, 190, 217, 262, 299
Diabetes mellitus 73, 82, 179, 182, 202, 243, 255, 273 ff.
Diät 21, 26 f.
Digitalis 88, 179, 181
Dihydrotestosteron 144, 146, 299
24,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 296 f., 303, 310, 315, 317
Dilator 183
Divertikulitis 253
DNS-Synthese, Endometrium 187, 194 ff., 205
Döderleinsche Stäbchen 182
Dopa 155
Dopamin 152 ff., 161, 244
Doppelstrahlröntgenspektrophotometrie 308 f.
Dosierungsprobleme 69, 73, 76
Dranginkontinenz s. Urge-Inkontinenz
Durchbruchsblutungen 62, 66, 70, 190 ff., 199 ff., 212
Dydrogesteron 71, 92, 126
Dysmenorrhoe 75
Dyspareunie 16 f., 32, 34 f., 38, 52, 182 ff.
Dysregulation, psychovegetative 242
Dysurie 236

E

EEG 156
EKG 277
Eileiter, s. Tuben
Eisen 259, 261
Endokrine Veränderungen 128
Endometriose 73 f., 193, 253
Endometrium 187 ff.
– Abstoßung 191, 194, 203, 207
– Gestagenwirkung 45, 48, 193 ff.
– Östrogenwirkung 58, 187 ff.
Endometriumatrophie 70, 187, 200 f., 204, 209
Endometriumbiopsie 42, 192
Endometriumhyperplasie 42, 47, 55 ff., 64, 66, 72, 76, 189 ff., 197, 202, 208, 325
– Therapie 192 f., 196
Endometriumkarzinom, Diagnostik 203
– Östrogene 47, 73 f., 203 ff.
– Pathogenese 21, 47, 202 ff.
– Risiko 85, 201 ff., 255
– Therapie 45, 48, 85 f., 205 f.
Endometriumpolypen 209
Endometriumproliferation 111, 187 ff.
β-Endorphin 151 ff., 162
Enterohepatische Zirkulation 101, 113
Entzugsblutung 68, 191, 194, 211
Eosinophilieindex 180
Equiline, hepatische Wirkung 56, 102, 114
Equilinsulfat 92, 115
Ernährung 21, 26 f., 301, 305, 322
– vegetarische 21, 252, 301
Ethnologie 8 ff.

F

Farnkrauttest 43
Fertilität, Abnahme 132, 323
Fibrinolyse 79, 266ff.
Fibrinolysefaktoren 265ff.
Fingerdurchblutung 159f.
Fingernägel 250
First-pass-Effekt 96, 105
Fluor 76
Fluorid 54, 302, 319ff.
Follikelpersistenz 207
Follikelphase, Verkürzung 128
Follikelzahl 130, 137f.
Formikatio 149f.
Frakturhäufigkeit, Alter 22, 292, 320
Frakturrisiko 293, 306, 313
Frakturschwelle 292, 302
FSH-Bestimmung 42, 134, 140
FSH-Rezeptoren, Antikörper 139
FSH-Spiegel 42, 131, 133f., 138, 140, 142, 151, 264f.

G

Galle 101, 113, 290
Gallenblasenerkrankungen 73, 253, 290
Gallensäuren 290
Genitale 17, 174ff.
Genitalkarzinome, Häufigkeit 43
Genitalprolaps 86
Gerinnung 73, 265ff., 326
Gerinnungsfaktoren s. Gerinnung
Geschlechtsverkehr, Häufigkeit 33
Geschmackssinn, Abnahme 27
Gestagene, Antiöstrogeneffekt 125, 127, 193ff.
- Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor 121
- Endometrium 68, 125, 192ff.
- Knochenumbau 300
- Pharmakokinetik 123
- Prävention des Endometriumkarzinoms 45, 48, 68, 205f.
- Serumbindungsproteine 94, 123
- Serumspiegel 123f.
- Strukturformeln 92
- Wirkungsmechanismus 125, 193ff.
- Wirkungsspektrum 126f.
Gestagentest 41f., 45, 141, 190, 202
Gestagentherapie 50f., 54, 68, 71f., 169ff., 211f., 223
- Nebenwirkungen 75
Gesundheitszustand 22, 252
Gewichtszunahme, Hormontherapie 66, 76, 256
Globuline 257
Glucosespiegel 274f.
Glucosetoleranz 58, 64, 74, 273ff., 319
Glukokortikoide 299
Gymnastik 79ff.

H

Haar 250
Haarwasser, östrogenhaltiges 55, 250
Hämatokrit 261
Hamilton-Depression Scale Score 29
Hämoglobin 259ff.
Haptoglobin 257
Harndrang 236
Harnfluß 236f.
Harninkontinenz 20, 237ff., 255
- Östrogentherapie 52f., 244ff.
Harnsäure 259ff.
Harnstoff 259ff.
Harntrakt 52, 235ff.
- Östrogentherapie 52f., 244ff.
Haut 18, 55, 248ff., 305
- Östrogentherapie 55, 64, 249
Hautdurchblutung 159ff.
Hautleitfähigkeit 159
Hauttemperatur 159
HCG-Bestimmung 43, 210
HDL 55, 58, 79, 277ff.
Hepatitis, akute 75
Herzerkrankungen 82, 88, 265, 275ff., 326
Herzfrequenz 81f., 159
- Konditionstraining 81f.
Herzglykoside s. Digitalis
Herzklopfen 149
Hiluszellen 146, 174f., 180
Hirsutismus 19
- Androgentherapie 67, 172, 316
Histologische Untersuchung 42
Hitzewallungen 11, 15, 49, 63, 71, 149f., 157ff., 327
- Androgentherapie 172
- Ätiologie 161f.
- Dauer 158
- Gestagentherapie 170ff.
- nichthormonale Therapie 173
- Östrogentherapie 49ff., 165ff.
- Verlauf 158ff.
Hochdruck 268ff., 275
Hormonpräparate, Liste 77f.
Hormonspiegel 144
Hormontherapie 44-78
Hörvermögen, Abnahme 27
Hydroxyapatit 293f., 306
Hydroxyprolin 259f., 293
Hydroxyprolin-Kreatinin-Ausscheidung 259f., 311, 315f.,
25-Hydroxy-Vitamin-D_3-1-Hydroxylase 297, 299f., 303, 310
Hyperandrogenämie 19
Hyperkalzämie 317, 321
Hyperlipoproteinämie 82, 279
Hyperplasie s. Endometriumhyperplasie
Hyperprolaktinämie 217, 232, 299, 305
Hyperthyreose 99, 158, 209, 253, 306
Hypertonie, s. Hochdruck
Hypertriglyceridämie 73, 290

Hypophyse 13, 143, 157
Hypophysentumor 253
Hypothalamus 13, 143, 151 ff.
Hysterektomie 45, 84, 212, 331 f.
– psychosexuelle Folgen 85
Hysterosalpingographie 331

I

HDL 283
Imipramin 244
Immobilisierungsosteoporose 306
Immunologie 139, 253
Implantate s. Östradiolimplantat
Inaktivität, körperliche 79
Indolamine 29, 154
Inkontinenz (s. auch Harninkontinenz), neurogene 243
– psychogene 244
Inkontinenzformen 238
Insulin 274 f., 298, 319
Internistische Faktoren und Erkrankungen 252 ff.
Intrauterinpessar 329 f.
Islam 11

J

Jogging 80
Jungbrunnen 2 f.

K

Kalbsmilzdialysat 51, 173
Kalium 259 f.
Kalorienbedarf 26 f., 82
Kardiovaskuläre Erkrankungen s. Herzerkrankungen
Karyopyknotischer Index 40, 180 f.
Katecholamine 29, 99, 152 ff., 296
Katecholamin-o-methyltransferase (COMT) 153 ff.
Katecholöstrogene 79, 99 f., 169
Kaufmann-Schema 41
Keratokonjunktivitis sicca 55, 251
Klimakterische Beschwerden, erste Behandlungsversuche 5
– Frauen, Bevölkerungsanteil 14
– Symptome 149, 325
Klimakterisches Syndrom 7, 14, 39, 148 ff.
– Androgentherapie 68, 172
– – Ätiologie 150 ff.
– – Diagnostik 39 ff., 148
– – Gestagentherapie 71, 170 ff.
– – Häufigkeit 14
– – Hormontherapie 44, 165 ff.
– – nichthormonale Therapie 75, 173
– – Östrogentherapie 49 ff., 165 ff.
– – psychische Symptome 15, 28
– – vasomotorische Symptome s. Hitzewallungen
Klimakterium, außereuropäische Gesellschaften 11
– Dauer 14
– erste Beschreibung 9
– geographische Unterschiede 10
– hormonale Veränderungen 133 f.
– klinisches Bild 14 ff.
– körperliche Aktivität 80
– operative Eingriffe 83 ff., 305, 330 ff.
– Schwangerschaftsrisiko 34, 323
– Sexualität 20, 32 ff., 183
– Zyklusverhalten 132
Knochenbiopsie 309
Knochenmasse 292, 301 f., 306, 309, 313, 315, 319
Knochenmineralmasse s. Knochenmasse
Knochenresorption 72, 303 f., 310 f., 321
Knochenumbau, Androgene 299
– Fluoride 319
– Gestagene 300
– Glukokortikoide 299
– Insulin 298
– Östrogene 300, 315
– Physiologie 293 ff.
– Regulation 295 ff.
– Schilddrüsenhormone 298
– STH 298
Knochenumbaueinheiten 293, 295, 321
Knochenverlust 292 f., 303, 313
Kohabitationsbeschwerden 32 f., 182
Kohlendioxid s. CO_2
Kolitis 253
Kollagen, Haut 55, 58, 248 f., 300
Kollagenolyse 299 f., 304
Kollumkarzinom s. Zervixkarzinom
Kolpitis, atrophische 33 f., 236, 245
– – Gleitmittel 38
Kombinationstherapie, kontinuierliche 70 f., 170, 193, 200 f., 211
Kompakta 301, 304
Komplikationen, Hormontherapie 75 ff.
Konditionstraining 81
Konjugierte Östrogene s. Östrogene, konjugierte
Kontaktlinsen 251
Kontinenz 237
Kontraindikationen 72 ff.
Kontrazeption 323 ff.
– hormonale 325 ff.
– natürliche Östrogene 328 f.
– nicht-hormonale 329 ff.
– orale 223, 234
Kopfschmerzen 75 f., 149 f., 156
Körpergewicht 18, 20 ff., 64, 66, 253 ff., 302
– Hormontherapie 23, 66, 76, 256
– Tabelle 25
– Unfallhäufigkeit 22

Körpergröße, Abnahme 18
Körperliche Aktivität 79ff., 294, 302, 306, 312, 322
Körpermasse, Index 23
- Mortalität 24
Körpertemperatur 159f.
Korpuskarzinom s. Endometriumkarzinom
Kortikalis 293, 303, 308f., 317
Kortikoidosteoporose 306
Kraurosis vulvae s. Lichen atrophicans et sclerosus
Kreatinin 259f., 315, 317
Kreislauf 87
Kulturelles Milieu 8
Kupperman-Index 70, 150
Kürettage s. Abrasio
Kyphose 308

L

Laborparameter, klinisch-chemische 259ff., 315f.
Lactat 259f.
Laktobazillus 182
Laparoskopie 331
Laparotomie 331
LDL 55, 58, 277ff.
LDL-Rezeptoren 283, 286
Lebenserwartung 6, 8
Lebensqualität 44
Lebererkrankungen 73f., 209, 327
Leberfunktion 257, 316
Leberpassage 60, 62, 96, 105
Leberstoffwechsel 103, 116, 118, 256, 316
Lecithin 286
Leeres-Nest-Syndrom 16, 28, 36
Leiomyome 253, 325, 329, 332
Leistungsfähigkeit 87
Leukoplakien 185
Leukozyten 261
LH, Kreuzreaktion mit HCG 43
LH-RH, Hypothalamus 13, 143, 151f., 161
LH-Spiegel 64, 133f., 142, 151, 153, 159ff., 262ff.
Libido, Androgentherapie 16, 35, 38, 64, 66f., 77, 119, 172, 183, 316
Libidoverlust 16, 33
Lichen atrophicans et sclerosus 17, 36, 185
Liegepausen 312
Lipoproteine 277ff., 326
- Androgentherapie 285
- Gestagentherapie 68, 285ff.
- Östrogentherapie 68, 285ff.
Lipoprotein-Lipase 282f.
- hepatische 283ff.
Lubrifikation 37f., 182
Lungenfunktion 87
Lupus erythematodes 139, 306
Lutealphase 130, 157
Lutealphaseninsuffizienz 132, 134, 208

M

Magen-Darm-Beschwerden 76
Magen-Darm-Operation 305
Magnesium 259
Mammakarzinom, Ätiologie 217, 226ff.
- Gestagene 46, 230f.
- Östrogene 73f., 228ff.
- Prolaktin 232
- Risiko 46, 214, 217
- Risikofaktoren 21, 227f., 232ff., 255
- Therapie 85f.
Mammapalpation 218
Mammazysten 222
Mammographie 219f.
MAO s. Monoaminoxidase
Mastalgie 64, 68, 71, 75, 214, 222
Mastektomie, subkutane 86
Mastodynie 214, 222ff.
Mastopathie 73, 85f., 214ff.
- Ursachen 216f.
Masturbation 34
Maturationsindex 180
Medrogeston 92, 126
Medroxyprogesteronacetat 35, 50, 57, 69ff., 92, 126, 170, 193, 211, 289, 315
Megestrolacetat 92, 126, 171
Melanom, malignes 73
Melatonin 154
Menopause, Definition 6f.
- Diagnose 42, 140
- Rauchen 137
- Tiere 13
- Ursache 137
Menopausealter 6, 135f.
Menopausen-Syndrom s. klimakterisches Syndrom
Menstruation 194, 198
Menstruationsgeschichte 129
Menstruationszyklus 128
Mesterolon 35, 68
Mestranol 50, 56, 72
Metakarpalia, Messung der Dicke 309
Methyldopa 173
Migräne 75
Mikrofrakturen 308
Miktion 237, 241
Miktionsstörungen 236ff.
Milieu, kulturelles 8
- soziales 8, 12
Mitosen 194
Monoaminoxidase (MAO) 29, 153ff.
Morbus Crohn 139
Mortalität 23f.
Multiple Sklerose 139, 243
Mundschleimhaut 251
Myalgie 149
Myelitis 243
Myelom, multiples 309
Myokardinfarkt s. Herzerkrankungen
Myome 73f., 85
Myometrium 187

N

Nahrung s. Diät
Natrium 259, 273
Nebennierenrindenfunktion 144, 146f., 209, 253
Nebenwirkungen, Hormontherapie 75ff.
Neuritis 243
Neuropathien 243
Neurotensin 162
Neurotransmitter 151ff.
Neutronenaktivierungsanalyse 309
Nierenfunktion 87
Nierensteine 253
Noradrenalin 152ff., 159, 161
Norethisteron 50, 69ff., 124, 126, 171, 193ff., 211, 285ff., 316
Norgestrel 71, 124, 126, 194ff., 285ff.
Normalgewicht 22
Nortestosteron-Derivate 126, 172, 285ff., 316
Nykturie 236, 245

O

Ödeme 58, 73, 75f., 256, 273
OGTT 274f.
Oophorektomie, prophylaktische 83ff.
Operationen 83ff., 305, 330ff.
Operationsrisiko 86, 330
Opiate, endogene 151ff.
Opipramol 173
Organische Symptome 17ff.
Orgasmus 34
Orosomucoid 257
Osteoblasten 293ff., 303, 310f., 319
Osteocalcin 294, 315
Osteoid 293f.
Osteoklasten 293ff., 304
Osteomalazie 309, 320
Osteoporose 18, 256, 291ff.
- akute 312
- Anabolikumtherapie 54, 136
- asymptomatische 307f.
- Ätiologie 300ff.
- Calcitonintherapie 54, 318f.
- Calciumtherapie 54, 317, 319f.
- Diagnose 307ff.
- Diät 27
- Fluoridtherapie 54, 319ff.
- Gestagentherapie 315f.
- kohärente, intermittierende Therapie 321
- Labordiagnostik 308, 310f., 315
- Östrogentherapie 53f., 312ff., 320
- Parathormontherapie 321
- parenterale Therapie 53
- Pathophysiologie 303f.
- physikalische Therapie 79
- prädisponierende Faktoren 301
- Prophylaxe 41, 311ff.
- Röntgendiagnostik 309
- Schwimmen 80
- Therapie 53f., 311ff.
- Thiazidtherapie 321
- transdermale Therapie 53
- Vitamin-D-Therapie 54, 317
Osteozyten 293
Östradiol, freies 146, 230, 254f.
- Halbwertszeit 101
- intranasale Applikation
- metabolische Effekte 58, 102, 104, 255ff.
- orale Einnahme 57f., 96, 104
- perkutane Applikation 97, 107
- Pharmakokinetik 58, 104ff.
- transdermale Applikation 60f., 97, 107
- Umwandlung in Östron 104, 106ff., 188f.
- vaginale Applikation 60, 97, 106f.
Östradiolbenzoat 62
Östradiolcipionat 62
Östradiol-17β-dehydrogenase 101, 121, 125, 189
Östradioldosis 69f.
Östradiolester 62, 109
- Depotinjektion 51, 62ff., 109f.
- Östradiolspiegel 62, 65, 109
Östradiolimplantat 63f., 67, 97, 108
Östradiol/Östriol-Präparate 113
Östradiolpflaster 61, 107
Östradiolphenylpropionat 62
Östradiolspiegel, endogener 133f., 144, 146, 301
- Östrogentherapie 62, 65, 104ff., 110, 116f.
Östradioltherapie, Harntrakt 52, 244
- Hautatrophie 55, 58, 249
- klimakterisches Syndrom 50, 165ff.
- Osteoporose 53, 58, 312
- Vaginalatrophie 51, 183
Östradiolvalerat 58, 62, 109, 328
- Dosis 69f.
- metabolische Effekte 58, 109, 255ff.
- Östradiolspiegel 62, 65, 110
- parenterale Applikation 62
- Pharmakokinetik 58
- Therapie 50, 52f., 55, 58, 62, 165, 183, 244, 249, 312
Östriol 111
- Endometrium 111, 189
- Indikationen 46
- Mammakarzinom 230
- Metabolisierung 99, 112f.,
- orale Einnahme 59, 111f.
- Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate 70
- vaginale Applikation 60, 112f.
Östriolspiegel, endogener 111
- Östrogentherapie 46, 111ff., 116
Östrioltherapie, Harntrakt 52, 246
- Hautatrophie 55, 58, 249
- klimakterisches Syndrom 50, 168
- Osteoporose 53, 314
- Vaginalatrophie 51, 183
Östrogen-Androgen-Therapie 51, 58, 64ff., 119
Östrogene, Absorption 96, 98
- Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor 121
- Bioverfügbarkeit 93ff.
- endogene 143

– enterohepatische Zirkulation 101, 113
– erste Behandlungsversuche 4
– hepatische Wirkung 95f., 103
– intramuskuläre Applikation 62
– Knochenumbau 300
– konjugierte, hepatische Wirkung 56, 116
– – Kombinationstherapie mit Gestagenen 70
– – orale Einnahme 58, 104f., 117
– – Pharmakokinetik 57
– – Serumspiegel 116f.
– – Strukturformeln 91
– – Therapie 49ff.
– – Tryptophanstoffwechsel 76
– – vaginale Applikation 104f., 117f.
– – Wirkungsstärke 104, 116ff.
– – Zusammensetzung 114
– Kontraindikationen 71ff.
– Metabolisierung 95, 97ff., 105
– psychotroper Effekt 29, 31
– Serumbindungsproteine 94
– SHBG 94, 146
– Strukturformeln 90
– subkutane Applikation 63
– Suppression der Gonadotropine 103, 105, 107
– transdermale Applikation 55f., 61, 107
– vaginale Applikation 60, 97, 106f., 112f.
– Vaginalepithel 105
– Wirkungsmechanismus 120
– Wirkungsstärke 102
Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie s. Kombinationstherapie, kontinuierliche
Östrogen-Gestagen-Sequenztherapie s. Östrogen-Gestagen-Therapie, zyklische
Östrogen-Gestagen-Test s. Kaufmann-Schema
Östrogen-Gestagen-Therapie, Blutungsverhalten 199ff.
– kontinuierliche 48, 50, 64, 70, 170, 193, 200, 211
– zyklische 45, 50, 68ff., 197ff., 211
Östrogenität 102
Östrogenkonjugate 98, 116
Östrogenmangel 16f., 33, 49, 141, 148, 157, 161, 178, 235, 240, 242, 301ff.
Östrogenpotenz 102
Östrogenrezeptoren 120, 181, 187, 194f., 197, 206, 256, 303
Östrogensulfat 115
Östrogensulfotransferase 125
Östrogentherapie 16, 31, 33, 36, 44ff., 165ff., 183ff., 189ff., 244ff., 249
– Blutungsverhalten 48, 190ff.
– Dauer 47
– Dosis 46
– Indikationen 49ff.
– individuelle Anpassung 49
– Komplikationen 75ff.
– kontinuierliche 47
– Kontraindikationen 72ff.
– Kontrolluntersuchungen 48
– Lebensqualität 44
– Möglichkeiten 55ff.
– Nebenwirkungen 75ff.
– orale 57ff.
– parenterale 60ff.
– Psyche 31, 148ff., 166ff.
– sexuelle Funktionsstörungen 33, 183
– Überwachung 46
– vaginale 52, 60
– Wirkungsäquivalente 56
– zyklische 45, 47, 190ff.
Östrogenwert 180
Östron, Metabolismus 97ff., 188f.
Östronspiegel, endogener 144ff.
– Östrogentherapie 104, 106ff., 114, 116f., 167
Östronsulfat 99, 100, 115f., 145
– Metabolisierung 116
Ovar 17, 137f., 174f.
Ovarektomie s. Oophorektomie
Ovarialinsuffizienz 84
Ovarialkarzinom 83f., 86
– Risiko 83
– Therapie 86
Ovarialtumor 202, 209
Ovarialzysten 83f.
Ovulationshemmer 46, 83, 223, 234, 325ff.
– Suppressionstherapie 83
– therapeutische Anwendung 46

P

Palpation, Brust 218, 220
Pankreasenzyme 319
Pankreatitis 73, 290
Paradontose 27
Parästhesie 149
Parathormon 295ff., 304, 309f., 315, 321
Parenterale Applikation 60ff., 97, 105
Partnerschaftskonflikte 16
Perimenopause 7, 132
– Definition 7
– Hormonspiegel 133
– Ovulationen 140
Peritonealflüssigkeit 175
Pflaster s. Östradiolpflaster
Phenergan 244
Phosphat 259f., 310, 315
Phosphatase, alkalische 257, 310, 315
Phospholipide 280ff.
Photonenabsorptiometrie 308f.
Physikalische Therapie 79ff., 312
Pollakisurie 236, 241
Porphyrie 243
Portioektopien 209
Postmenopause, Definition 7
– Diagnose 42f., 134, 140
– Hormonspiegel 141, 144, 146
Postmenopausen-Syndrom s. klimakterisches Syndrom
Postoperative Versorgung 87
Prämenopause 7, 131
– Definition 7
Prämenstruelles Syndrom 148, 152, 325

Präparateliste 77f.
Prasteronönanthat s. DHEA-Önanthat
Pregnenolon 262
Progesteron, lokale Anwendung 222
- orale Einnahme 124
Progesteron-Derivate 126, 170, 289
Progesteronmangel 216, 231
Progesteronrezeptoren 125, 187, 206
Progesteronspiegel 132, 216, 230f., 311
Prolaktin 143, 217, 232, 265, 298f., 305
Prolaktinspiegel 143f., 265
Prostaglandine 298
Prostazyklin 284
Pruritus 17, 182, 185f.
Psychische Symptome 15ff., 28ff.
Psychopharmaka 173, 240, 312
PTH s. Parathormon
Pyelitis 253
Pyruvat 259f.

Q

Quetelet-Index 23

R

Rauchen 137, 228, 275, 286f., 301f., 315, 324f.
Reflexblase 243
Reizbarkeit 29, 149
Reizblase 236, 238, 240f.
- psychogene 242
Remnants 282
REM-Phase 163ff.
Renin 271f.
Reninsubstrat s. Angiotensinogen
Rhythmusmethode 329
Rinderknochenpulver 306, 318
Ring-A-Metabolismus 99f.
Ring-D-Metabolismus 99f., 255
Röntgendiagnostik 309

S

Sauerstoffaufnahme 82, 87
Scavenger-Mechanismus 284
Schaumzellen 283
Schilddrüsenerkrankungen 99, 139, 158, 209, 253, 306
Schilddrüsenhormone 99, 102, 117, 254, 261, 298
Schlafstörungen 63, 66, 71, 162ff.
Schmerzen, Osteoporose 308, 312, 318
Schwangerschaft 43, 210, 212, 302, 323
Schwangerschaftsalter 324
Schweißausbrüche 149f., 157ff.
Schwimmen 80, 322
Sehvermögen, Abnahme 27
Sequenztherapie s. Östrogen-Gestagen-Therapie, zyklische
Serotonin 79, 154, 156, 161
Serumproteine 257f.
Sexualität 20, 32ff., 183
- Alkohol 38
- Arzneimittel 38
- gesundheitliche Probleme 37f.
- psychologische Probleme 36f.
Sexualsteroide 90ff.
SHBG 58, 93ff., 103f., 118, 123, 230, 254, 258
Somatomedin 298, 300, 314f.
Somatotropin s. STH
Sonographie 221
Soziales Milieu 8, 12
Spermizide 329
Sphinkter 237
Spongiosa 293, 301, 309, 313, 317
Sport 79ff., 284f., 285, 302, 306, 322
Sprechtonhöhe 67
Sterilisation 85, 330ff.
STH 143, 255, 265, 296, 298, 310, 315
Stimme 67, 251, 316
Streß 157, 212
Streßinkontinenz 52, 238ff., 242
Substitutionstherapie 45ff.

T

Tamoxifen 206, 224
TBG 104, 118, 258
Temperaturzentrum 161f.
Testosteron, Implantat 67, 119, 249
- Therapie 51, 66f., 68, 91, 119, 249
- Wirkungen 67, 119, 249, 299
Testosteroncyclohexancarboxylat 68
Testosteronönanthat 91, 119
Testosteronsalbe 186
Testosteronspiegel, Androgentherapie 66f., 119
- endogener 144, 146
Testosteronundecanoat 68
Tetrazyklin 179, 309
Therapie, physikalische 79ff., 312
Thermographie 221
Thiazid 321
Thromboembolische Erkrankungen 73, 265f., 326
Thrombophlebitis 73, 266
Thrombose 71, 73, 284
Thrombose-Prophylaxe, postoperative 88
Thromboxan 284
Thrombozyten 266f.
Thyroxin s. Schilddrüsenhormone
Trabekel 303, 308, 320
Transdermale Applikation 53,74
Transferrin 258
TRH-Stimulation 143
Trichomonas vaginalis 38, 177, 179, 182
Triglyceride 280ff.
Trigonum 235, 246
Tryptophan 29, 76, 154, 257
TSH 143, 255, 261
Tuben 175
Tubenokklusion 331
Tyrosinhydroxylase 79

U

Überdosierung 76
Übergewicht s. Adipositas
Überlaufinkontinenz 243 f.
Ulkus 253
Unfallhäufigkeit 22
Unterernährung 252
Untergewicht 22, 302, 315
Untersuchung 40
- histologische 42
- urodynamische 236, 246 f.
Urethra 235 ff.
Urethraldruck 237 f., 246 f.
Urethritis 52, 236, 241, 244 ff.
Urge-Inkontinenz 52, 236 ff.
Urodynamische Untersuchung 236, 246 f.
Uterus 177
- Größenzunahme 76
- myomatosus 73 f., 85, 209

V

Vagina 17, 177 ff.
- Lubrifikation 35, 37, 182
Vaginalabstrich 178
Vaginalatrophie 17, 177, 180, 182
- Östrogentherapie 51 f., 183 f.
Vaginalepithel 178 ff.
- Androgeneffekt 181
- Gestageneffekt 181
- Östrogeneffekt 178 ff.
Vaginalflora 182
Vaginalzytologie 178
- Östrogenspiegel 179 f.
Vaginitis 177, 182
Varikose 73
Vasomotorische Symptome 15, 49 ff., 63, 70, 75, 149 f., 157 ff.
Vasopressin 58, 76, 143, 257, 273
Vegetarierinnen, Hormonspiegel 21, 252
Vegetarische Ernährung 21, 252, 301
Vegetative Symptome 15
Veraliprid 173
Vergeßlichkeit 149
Verjüngung, Testikelextrakt 4
Virilisierungserscheinungen 65 ff., 77, 119
Vitamin B_6 76, 257
Vitamin D 54, 297 ff., 303, 305, 317
Vitamin K 294 ff.
Vitamine 26 f.
VLDL 278 ff.
Vorsorgeuntersuchung 43
Vulva 17, 185 f.
- Dysplasien 186
Vulvakarzinom 86

W

Wachstumshormon s. STH
Wahrnehmungsvermögen 27
Wasserretention s. Ödeme
Weinkrämpfe 149
Wirbelkompressionsfrakturen 293, 300, 307 f., 312

Z

Zahnprothesen 251
Zervikalindex 40
Zervix 40, 85, 176, 203
Zervixkarzinom 73, 75, 86
- Therapie 86
Zyklen, anovulatorische 134
- unregelmäßige 128 ff., 325
Zykluslänge 128 ff.
Zystitis 52, 236, 245, 253